

ANNÉE 1935

No

34

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'État)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1935

PAR

Alfred MANDON

Né le 15 Octobre 1908, à La Riche, près Tours (Indre-et-Loire)

LES TUMEURS CHEZ LE MOUTON

Rôle des parasites et des agents infectieux
dans la genèse des cancers du poumon
Étude critique

*Travail fait à l'Institut Pasteur de Paris
(Laboratoire de M. le Dr Peyron)*

JURY { *Président : M. BRUMPT, professeur à la Faculté de Médecine de Paris.*
 { *Assesseurs { M. VERGE } professeurs à l'École Vétérinaire d'Alfort.*
 { M. HENRY }

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550404_0026

ANNÉE 1935

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'État)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1935

PAR

Alfred MANDON

Né le 15 Octobre 1908, à La Riche, près Tours (Indre-et-Loire)

LES TUMEURS CHEZ LE MOUTON

Rôle des parasites et des agents infectieux
dans la genèse des cancers du poumon
Étude critique

*Travail fait à l'Institut Pasteur de Paris
(Laboratoire de M. le D^r Peyron)*

JURY { Président : M. BRUMPT, professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Asseseurs { M. VERGE } professeurs à l'École Vétérinaire d'Alfort.
 { M. HENRY }

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeur honoraire : M. H. VALLÉE, inspecteur général honoraire des services vétérinaires.

Professeurs honoraires : M. M. G. BARRIER, inspecteur général honoraire des Ecoles vétérinaires, H. VALLÉE, DECHAMBRE, PETIT.

Directeur : M. C. BRESSOU, directeur de l'institut de Médecine vétérinaire exotique.

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

La Faculté de Médecine et l'Ecole vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

Chaires.

	MM.
1. Physique, chimie et toxicologie. Pharmacie, inspection du lait ...	N...
2. Anatomie descriptive, systématique, topographique et appliquée des animaux domestiques	BRESSOU.
3. Physiologie. Thérapeutique générale.....	MAIGNON.
4. Agronomie et hygiène. Botanique et aliments du bétail. Matière médicale.....	SIMONNET.
5. Industrie et contrôle des viandes et des autres produits animaux. Anatomie pathologique générale. Histologie, embryologie, tératologie. Technique des autopsies. Autopsies médico-légales	VERGE.
6. Parasitologie et maladies parasitaires. Dermatologie et séméiologie de la peau. Zoologie appliquée. Clinique des maladies parasitaires et dermatologiques	HENRY.
7. Pathologie médicale ; séméiologie et propédeutique. Jurisprudence vétérinaire ; Médecine légale ; Déontologie, Clinique médicale	ROBIN.
8. Pathologie chirurgicale, séméiologie. Médecine opératoire et ferrure. Clinique chirurgicale.....	COQUOT.
9. Pathologie bovine, ovine, caprine et porcine ; maladies des animaux de basse-cour. Séméiologie. Médecine opératoire. Obstétrique. Cliniques spéciales.....	LESBOUYRIES
10. Pathologie générale. Maladies microbiennes et police sanitaire. Microbiologie. Clinique spéciale.....	PANISSET
11. Zootechnie et appréciation des animaux domestiques. Economie rurale	LETARD.

AGRÉGÉS ET CHEFS DE TRAVAUX

MM. BERTHELON.
BRION
CARPENTIER.

M. VALADE.

MM. GORET.
MONVOISIN
MOUSSU.

AGRÉGÉS CHARGÉS D'ENSEIGNEMENT

MM. CORDIER et THIEULIN.



PROFESSURE ET CHARGE DE TRAVAIL

PROFESSURE ET CHARGE DE TRAVAIL

PROFESSURE ET CHARGE DE TRAVAIL

PROFESSURE ET CHARGE DE TRAVAIL

PROFESSURE ET CHARGE DE TRAVAIL

PROFESSURE ET CHARGE DE TRAVAIL

PROFESSURE ET CHARGE DE TRAVAIL

A MA FEMME

PROFESSURE ET CHARGE DE TRAVAIL

PROFESSURE ET CHARGE DE TRAVAIL

PROFESSURE ET CHARGE DE TRAVAIL

PROFESSURE ET CHARGE DE TRAVAIL

PROFESSURE ET CHARGE DE TRAVAIL

PROFESSURE ET CHARGE DE TRAVAIL

PROFESSURE ET CHARGE DE TRAVAIL

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUMPT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VERGE

NOTICE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRY

INTRODUCTION

Les tumeurs spontanées du mouton auxquelles est consacré notre travail sont restées jusqu'à ces dernières années peu étudiées. La première contribution importante est celle d'un américain, Feldman, qui leur consacre un mémoire en 1931 et des détails complémentaires dans son livre spécial sur les tumeurs des animaux domestiques. Plus récemment (1933), DAVIS, LEEPER et SHELTON, inspecteurs du service vétérinaire du Colorado viennent de donner une nouvelle statistique.

D'autre part, avant ces deux revues critiques, d'importantes observations avaient été apportées sur quelques points: par exemple les tumeurs du foie ont été minutieusement étudiées par Fraenkel (1927) à l'Institut Vétérinaire d'Utrecht sous la direction des professeurs Schnornagel et Hoogland. Des observations fondamentales avaient également été faites sur les liens étiologiques entre les cancers du poulmon et la strongylose par un biologiste français Aynaud et continuées, en collaboration avec Peyron et Falchetti. Leur intérêt est d'autant plus grand qu'à peu près simultanément, les vétérinaires du Sud de l'Afrique et les auteurs américains Cowdry et Marsh poursuivaient l'étude de la curieuse affection pulmonaire décrite sous le nom de Jaagziekte, dont les liens avec un processus néoplasique seront discutés plus loin. Ces documents successivement apportés sur la question nous ont paru justifier une mise au point. Nous devons tous nos remerciements au professeur Peyron, qui, après nous avoir accueilli dans son laboratoire

nous a proposé ce sujet et guidé sur les points difficiles, ainsi qu'à notre savant maître d'Alfort, le professeur Henry, qui nous a fait bénéficier de ses connaissances étendues sur les strongyloses.

Notre modeste travail représente ainsi une simple revue critique, nous espérons qu'elle sera utile à ceux qui, après nous, aborderont cette étude destinée certainement à se développer dans un sens expérimental au cours des années qui vont suivre.

Nous suivrons dans notre exposé l'ordre suivant :

Chapitre 1. — Fréquence générale des tumeurs, comparaison des statistiques.

Chapitre 2. — Étude anatomo-clinique des tumeurs par appareils et organes. Les tumeurs du tissu conjonctif étant envisagées en premier lieu.

Chapitre 3. — Il est consacré aux tumeurs du poumon envisagées spécialement dans leur rapport avec la strongylose. Notre description s'appuie sur de nombreux documents les uns déjà publiés, les autres inédits ou en cours d'étude et que nous avons pu étudier au laboratoire de A. Peyron. Nous lui sommes très reconnaissants ainsi qu'au Dr Aynaud, (Directeur du Lab. de Bactériologie de Chartres), d'avoir bien voulu nous communiquer les belles figures accompagnant notre exposé.

Chapitre 4. — Nous y résumons les caractères principaux de la Jaagziekte dont les lésions, comme nous l'a montré A. Peyron, aboutissent à une néoformation épithéliale que rien ne permet de distinguer des tumeurs ordinaires du groupe précédent. Nous reproduisons à ce sujet quelques-unes des figures données par De Kock dans un des derniers rapports de l'Institut Sud-Africain d'Études vétérinaires.

Chapitre 5. — Il énumère les divers facteurs dont le rôle cancérigène a pu être démontré ou simplement envisagé dans la pathologie générale ou expérimentale des tumeurs

du poumon : agents chimiques, physiques, mécaniques infectieux. Cette revue rapide étant indispensable pour l'interprétation des tumeurs du mouton.

Chapitre 6. — Il résume en les comparant les données relatives aux régénérations pathologiques des revêtements broncho-alvéolaires d'une part dans les diverses lésions chroniques (homme, cobaye) et de l'autre dans la clavelée du mouton.

Le chapitre 7. — Apporte les conclusions générales, toutes provisoires, qu'on peut tenter de dégager d'une question dont l'étude méthodique vient à peine de s'ouvrir.

CHAPITRE PREMIER

A. — Fréquence

Les documents précis font à vrai dire défaut, aussi bien en ce qui concerne la fréquence relative des tumeurs du mouton par rapport à celles des autres mammifères, que la proportion des tumeurs par rapport aux animaux sains et suivant l'âge. Le fait s'explique par l'âge relativement jeune auquel sont sacrifiés les animaux aux abattoirs et par l'absence des statistiques de consultation des Instituts vétérinaires qui sont au contraire tenues à jour en ce qui concerne le chat, le chien, etc... Les seules données fragmentaires dont nous disposions jusqu'ici, sont les suivantes : STICKER (102) sur 1200 tumeurs malignes chez les animaux domestiques, en mentionne 7 chez la brebis : 5 du foie, une du poumon et une d'un ganglion mésentérique.

HOGDSON signale un cas seulement de tumeur maligne (foie) sur 17.000 animaux examinés à l'abattoir d'Halifax; McFADYEAN trouve deux cancers (foie) sur 63 tumeurs de mammifères divers : chien, cheval, vache. La statistique de Thomas (Afrique du Sud) donne 8 tumeurs du mouton (4 épithéliomes et 4 sarcomes) pour 34 chez le bœuf, 22 chez le cheval, 16 chez la chèvre, 10 chez le chien, 3 chez le porc, un chez le singe, 39 chez le coq. Il est évident que l'auteur a été amené à étudier spécialement le mouton ce qui explique cette proportion relativement considérable.

FELDMAN donne une statistique américaine récente de l'inspection des abattoirs dont la valeur est toute relative parce qu'elle réunit, sans les distinguer, les animaux saisis, les uns pour abcès, les autres pour tumeurs. Voici ses chiffres : Bœuf et vache, 28.211 tumeurs pour 37 millions 442.000 animaux, veaux, 9126 pour environ 20 millions ; cheval 219 pour 206.000, chèvre 5 pour 145.000, brebis 1.690 pour 52 millions.

On peut malgré tout tirer quelques indications de cette statistique si l'on prend soin de noter à la suite de FELDMANN que chez le porc et le veau les suppurations sont fréquentes, et très rares au contraire chez le cheval et la chèvre. Chez ces deux derniers animaux même, on peut considérer que la plupart des saisies correspondent à des tumeurs. Les mêmes statistiques américaines apportent quelques données sur la fréquence respective des lésions leucémiques (hyperplasies et tumeurs malignes) chez le mouton et chez le bœuf. Chez le mouton, en 4 ans, elles mentionnent seulement 25 cas et au contraire 3.604 chez le bœuf (même tableau). FELDMAN donne les chiffres suivants pour la répartition des 404 tumeurs animales qu'il a pu étudier. Bœuf et vache, 207, cheval 39, mulet 5, porc 73, brebis et mouton 39. Pour ces derniers l'un des animaux présentait deux tumeurs distinctes, le chiffre total est donc en réalité de 40.

Leur répartition suivant l'âge était la suivante : 4 de un à deux ans, 6 à 3 ans, 5 à 4 ans, 2 de 4 à 6, 21 chez des animaux plus âgés. En résumé les statistiques précises relatives à la fréquence suivant l'âge par rapport à un nombre déterminé d'animaux examinés font complètement défaut.

Dans une seconde statistique américaine que nous retrouverons plus loin, celle des vétérinaires du Colorado, l'âge de 34 animaux porteurs des tumeurs est le suivant : deux de 6 mois à un an, un entre un et deux ans, 7 de deux à quatre, 4 de 4 à 6, 20 au delà de 6. En réunissant les deux séries

qui comprennent au total 75 cas animaux, on obtient les chiffres suivants : de 1 à 2 ans, 7 ; de 2 à 4, 18 ; de 4 à 6, 6 ; au delà de 6, 41. Ils traduisent d'une façon assez relative la prédilection habituelle des tumeurs pour les sujets âgés, mais la valeur de ces tableaux reste minime parce qu'il y manque pour chaque catégorie le nombre des sujets sains examinés.

B. — Classification par organes et par types histologiques

Tous les Instituts de Pathologie vétérinaire possèdent des cas plus ou moins nombreux de tumeurs du mouton qui ont fait parfois l'objet de publications isolées. Mais les deux seules statistiques générales dont nous disposons sont les suivantes :

1^o FELDMAN apporte 39 cas se répartissant comme suit : Carcinomes 17, (ce groupe comprend les épithéliomes atypiques ou fortement différenciés), adénocarcinomes 5, adénome 1, cystadénome 1, hémangio-endothéliome 1, lymphocytomes 6, léiomyomes 2, mésothéliome 1 (tumeur de la plèvre), fibrome 1, chondrome 1, sarcome ostéogénique 2, lymphomes 2. Le siège était le suivant ; surrénales 10 (tumeurs épithéliales en majorité malignes), os 3, cancroïdes de l'orbite 2, cœur un fibrome, foie 5 cancers, poumon 2, thymus 1, thyroïde 1, utérus 2 myomes, séreuses, un mésothéliome pleural, peau deux cas, enfin dans 6 l'origine fut difficile à préciser.

2^o DAVIS, LEEPER et SHELTON, vétérinaires inspecteurs à Denver (Colorado) ont étudié récemment (1933) un matériel étendu de tumeurs provenant des abattoirs, chez le bœuf, la vache, le porc et le mouton. Nous reproduisons ci-dessous leurs deux tableaux, donnant le premier l'énumération des cas du mouton et le second leur classification. Mais il faut noter que plusieurs de leurs cas se retrouvent dans la série de Feldman auquel ils communiquaient leur matériel.

TABLEAU I

Spécimen	Age	Organe ou tissu affecté	Diagnostic histologique
1	3 ans	Surrénale	Carcinome
2	6 ans	Région du larynx	Lymphome
3	5 ans	Epaule	Carcinome
4	1 ans	Scapulaire	Fibrosarcome
5	Vieux	Œil	Carcinome
6	5 ans	Cœur	Fibrome
7	Vieux	Surrénale	Carcinome
8	»	Scapulaire	Chondrome
9	»	Thyroïde	Carcinome
10	»	Foie	Carcinome (primaire)
11	»	Surrénale	Carcinome
12	»	Surrénale (bilatérale)	Carcinome
13	»	Surrénale	Carcinome
14	4 ans	Poumon *	Cystadénome
15	»	Utérus	Léiomyosarcome
16	»	Surrénale	Carcinome
17	»	Surrénale	Adénome
18	1 an	Epaule (tm. métast.)	Adénocarcinome
19	3 ans	Thymus (tm. métast.)	Carcinome
20	Vieux	Foie, poumons, gangl. bronch. et mediast.	Lymphocytome
21	»	Surrénale (bilatér.)	Carcinome
22	»	Reins, poumons, foie	Carcinome
23	»	Surrénales	
24	Vieux	Parotide, gangl. ratro-pharing. et médiastin	Lymphocytome
25	Vieux	Reins, foie, surrénale	Lymphocytome
26	Vieux	Poumons, foie, reins	Lymphocytome
27	4 ans	Surrénales (bi-latér.)	Carcinome
28	5 ans	Utérus	Léiomyome
29	1 ans	Epaule	Rhabdomyome
30	4 ans	Thyroïde	Adénome
31	5 ans	Œil	Carcinome
32	Vieux	Foie	Carcinome (primitif)
33	Vieux	Poumon, foie, gangl. bronch.	Lymphocytome
34	Vieux	Médiastin	Lymphome

TABEAU II

Classification histologique

Espèce	N°	%	Organe ou tissu affecté et nombre de cas pour chacun
Adénocarcinome . .	1	2,9	Épaule, 1
Carcinome	16	47,1	Surrénale, 9 ; œil, 2 ; thyroïde, 1 ; foie, 2 ; thymus, 1 ; épaule, 1
Fibrosarcome	1	2,9	Epaule 1
Léiomyosarcome . .	1	2,9	Utérus 1
Lymphocytome . . .	5	14,7	Généralisé 5
Hémangiome	1	2,9	Généralisé 1
Adénome	3	8,8	Thyroïde, 1 ; surrénale, 1 ; poumon, 1
Lymphome	2	5,9	Médiastin, 1, région larynx 1
Léiomyome	1	2,9	Utérus 1
Rhabdomyome . . .	1	2,9	Muscle de l'épaule 1
Fibrome	1	2,9	Cœur 1
Chondrome	1	2,9	Omoplate 1

L'âge des animaux était le suivant :

Deux cas de 6 mois à un an ; un cas entre un et 2 ans ;
7 cas de 2 à 4 ans ; 20 cas au delà de 6 ans.

Il est très intéressant se souligner la concordance générale entre ces deux statistiques américaines correspondant à des régions différentes. La prédominance des tumeurs épithéliales (par opposition à ce qui s'observe par exemple chez le rat) est très nette, les deux statistiques donnent approximativement le même chiffre de 60 %. Viennent ensuite les tumeurs lymphoïdes (lymphocytomes) avec 20 %, les fibromes et sarcomes du tissu conjonctif banal, 8 % dans la première statistique et 10 % dans la seconde. Si nous envisageons seulement les tumeurs épithéliales, l'extraordinaire fréquence des tumeurs surrénales apparaît comme un caractère spécial au mouton, 25 % dans la première série et 24 % dans la seconde. Viennent ensuite le

foie, 12 % et 6 %, puis la peau et le poumon. L'absence de cancers de l'ovaire et de l'utérus est un caractère distinctif également important, elle contraste avec la fréquence extraordinaire et bien connue du cancer de l'utérus chez la lapine et sa fréquence relative chez la vache comme avec le nombre considérable des tumeurs ovariennes chez la jument et la vache. Il faut noter également l'absence du cancer mammaire.

CHAPITRE II

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

1. Tumeurs conjonctives

Les néoplasies du tissu conjonctif banal sont exceptionnelles. Tel est le fait important qui contraste avec leur fréquence plus ou moins grande chez les autres mammifères ainsi que chez les oiseaux, la différence est particulièrement avec le rat dont le tissu conjonctif fait si facilement des granulomes et des sarcomes. Sur les 41 cas de FELDMAN on trouve seulement un fibrome qui fut découvert à la pointe du cœur chez une vieille brebis, il mesurait 8 cm. $\times$ 6 et pesait 250 grammes et montrait des zones calcifiées. La statistique de DAVIS et LEEPER, (dans laquelle on retrouve d'ailleurs cette observation) ne donne aucun cas de sarcome. Par contre le tissu osseux ne paraît pas montrer une immunité aussi complète. FELDMAN figure un chondrome d'apparence bénigne développé sur l'omoplate d'une brebis de 5 ans, il avait 10 centimètres de diamètre et pesait 1 kilogramme. Histologiquement il est d'apparence bénigne. Le second cas de FELDMAN, également communiqué par les auteurs précédents, (car il figure dans leur statistique) est un fibrosarcome à accroissement rapide, constitué d'éléments peu différenciés, développé sur l'omoplate droite d'un mouton d'un an. Son troisième, plus intéressant, provient d'une brebis de trois ans : toutes les côtes présentaient un nombre variable de nodules qui parfois s'étendaient jusqu'à l'apophyse épineuse des vertèbres. Il a pu vérifier l'intégrité complète des os longs et l'absence des métastases

viscérales, il souligne le polymorphisme des dispositions histologiques et classe ce cas parmi les sarcomes ostéogéniques comme myxo-chondro-sarcome. DAVIS et LEEPER ne mentionnent qu'une observation qui est précisément celle du cas 1 de Feldman (omoplate, brebis 5 ans).

Voici maintenant l'observation d'un ostéochondrome d'une côte dont Fouque et Montpellier ont fait l'étude minutieuse au laboratoire d'A. Peyron. Nous empruntons à leur mémoire (*Bull. Ass. franç. du Cancer* 1928, p. 417) les points essentiels de cette description.

Tumeur assez volumineuse (11 cm. $\times$ 7, 1/2) développée dans le tiers postérieur d'une côte gauche de brebis et laissant libre l'articulation costo-vertébrale. La face interne, nette, est irrégulièrement lobulée et parsemée de saillies mamelonnées, lenticulaires ou pisiformes. L'ensemble offre ainsi une apparence papillomateuse. La capsule est mince demi-transparente, et certaines des zones sous-jacentes montrent un aspect pseudo-kystique. La face externe est recouverte par les muscles et les parties molles de la paroi thoracique. L'infiltration du néoplasme se montre d'ailleurs très discrète et les adhérences plutôt lâches. La pièce apparaît encapsulée et constituée par deux zones ; l'une périphérique, assez mince et en connexion avec le périoste est plutôt friable et molle, l'autre centrale beaucoup plus dure et étendue.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

1^o Zone périphérique. Elle montre un ensemble de lobules fort irréguliers, mal délimités, séparés par un stroma conjonctif peu abondant, leur centre est souvent nécrosé. Ces lobules sont composés par des amas de cartilage hyalin très variables dans leurs dimensions et leur aspect. Les gaines de périchondre manquent et sont peu nettes. En de nombreux points on trouve des plages de chondrine deshabitée. Schématiquement on peut y décrire : a) des plages de cartilage peu évolué, à cellules ramifiées, non encapsulées ; b) des zones typiques avec des cellules cartilagineuses encapsulées ; c)

enfin quelques points où les chondroblastes sont volumineux, parfois énormes avec un noyau pycnotique ou plus souvent en caryorexie, un protoplasme effrité, une capsule rompue, au total des éléments en pleine régression.

2° *Zone centrale.* L'aspect est tout différent. On trouve surtout des travées cartilagineuses en voie d'ossification avec foyers intercalaires de moelle osseuse en formation. L'étude des coupes colorées au trichrome de Masson est particulièrement instructive. Les travées cartilagineuses sont ici très évoluées, et souvent en régression ; leurs chondroblastes volumineux montrent une cytolysé fréquente. Ces travées sont ordinairement bordées par un tissu osseux de formation secondaire en voie de différenciation avec corpuscules osseux habités ou non. De même que dans le développement normal de l'os enchondral ce vernis osseux est étroitement appliqué sur le tissu cartilagineux sans autre interposition qu'un très fin liseré basophile, d'ailleurs inconstant. La coloration à l'hématéine-éosine-safran distingue bien les deux zones.

A noter les grandes variations en ce qui concerne l'épaisseur de la bordure osseuse, la présence et les caractères des ostéoblastes ostéoclastes. Nous n'avons retrouvé que par places de rares ostéoblastes. Ailleurs, surtout lorsqu'il s'agit de travées volumineuses et irrégulières, la distinction des tissus osseux et cartilagineux est moins nette et certaines plages paraissent montrer des stades de transition.

Enfin il existe un peu partout des zones où l'ossification s'effectue directement aux dépens du tissu conjonctif à la périphérie ou même à distance des travées cartilagineuses. Dans l'intervalle de ces travées ostéo-cartilagineuses se trouvent des lacunes occupées par du tissu médullaire. Les travées cartilagineuses en voie d'ossification montrent souvent une zone intermédiaire de simple calcification, des sels calcaires s'y déposent sous forme, tantôt de granulations basophiles, tantôt de traînées amorphes diffuses.

En résumé si l'on tient compte des dispositions observées dans cette partie centrale, dure du néoplasme, on voit que l'ossification s'y présente sous des apparences topographiques assez diverses. 1° à la périphérie d'une ébauche enchondrale, cas le plus fréquent ; 2° directement ou de façon isolée dans le tissu conjonctif. En ce qui concerne la

première modalité on sait qu'elle pose, en histologie normale, le problème toujours débattu de l'origine métaplasique, c'est-à-dire cartilagineuse, ou au contraire néoplasique c'est-à-dire conjonctive des cellules osseuses. Les auteurs rappellent, en faveur de la théorie métaplasique, les études de PARAT, mettant en évidence le rôle préparatoire des phénomènes de cytolyse du cartilage (mise en liberté du glycogène) dans la transformation osseuse du tissu conjonctif. Sans prendre partie dans le débat, Fouque et Montpellier soulignent que cette tumeur constitue un objet particulièrement pour cette discussion en raison du grand nombre des zones favorables. Ajoutons qu'en de nombreux points M. Peyron nous a montré des dispositions qu'on pourrait invoquer en faveur de la théorie que soutient Policard sur le rôle générateur, relativement effacé et même nul des ostéoblastes. En ce qui concerne la malignité de la tumeur il est difficile de se prononcer avec certitude. L'examen des viscères n'a pas montré de nodules métastatiques. Le développement massif et l'ensemble des particularités histologiques éliminent d'autre part l'hypothèse d'une tumeur purement bénigne ; nous la considérerons donc comme un chondrome d'une malignité atténuée.

2. Tissu musculaire

a) *Lisse*. -- Deux myomes bénins de l'utérus sont signalés et figurés par FELDMAN. L'un provient d'une brebis de 4 ans, la tumeur mesurait 2 centimètres de diamètre, était attachée à la partie distale de la corne utérine gauche par un pédicule conjonctif. L'autre beaucoup plus volumineuse (10 centimètres de diamètre) dépassait le poids de 2 kilogrammes. La statistique des vétérinaires du Colorado mentionne un myosarcome vraisemblablement malin mais sans précisions.

b) *Strie*. — FELDMANN mentionne, non dans son mémoire de 1931, mais dans son livre paru en 1932, un rhabdomyome observé chez un mouton d'un an au niveau de la région préscapulaire. La tumeur encapsulée atteignait 9 centimètres sur 6, elle était séparée de la musculature voisine par une zone étroite de tissu adipeux (fig. 71 de son précis). Sa structure histologique (fig. 72 et 73- idem) reproduit celle du type fusiforme habituel de ce type néoplasique ; on y a retrouvé les myofibrilles.

DAY a observé un cas très intéressant de rhabdomyome à nodules multiples de caractère probablement hétérotopique. Les deux poumons d'un agneau de 4 à 5 mois montraient plus d'un millier de petits nodules sphériques dont les dimensions variaient d'un à 20 millimètres. En dehors de ces nodules le tissu pulmonaire offrait un aspect normal. Feldman qui reproduit ce cas dans son livre (Fig. 67 et 68) le rapporte comme l'auteur à une malformation d'origine embryonnaire. Davis et Leeper mentionnent d'autre part un rhabdomyome de l'épaule qui est certainement celui indiqué plus haut (mouton d'un an).

3. Tissu vasculaire

FELDMAN décrit et figure sous le titre d'hémangio-endothéliome un cas dans lequel le rein droit et les poumons d'une vieille brebis renfermaient de nombreuses tumeurs d'apparence angiomateuse. Les dispositions variaient suivant les points examinés, le plus souvent on retrouvait les cavités sanguines du type habituel mais en d'autres points des zones de prolifération diffuse avec mitoses nombreuses, (ce cas paraît provenir également du matériel des vétérinaires du Colorado). Le foyer primitif n'a pu être établi avec précision.

4. Tissu lymphoïde

FELDMAN donne une série de cas de prolifération limitée localisée au ganglion. Deux représentent de simples lymphomes bénins, l'un était issu des ganglions cervicaux supérieurs d'une brebis de 6 ans et pesait 1.500 grammes, l'autre, plus volumineux, 2.700 grammes, s'était développé dans le médiastin. Les deux cas malins sont désignés sous le terme de lymphoblastomes ; l'un intéressait des deux côtés les ganglions pré-scapulaires, l'autre avait envahi les ganglions médiastinaux rétro-pharyngés et parotidiens. Dans les quatre cas précédents l'absence de leucémie a été vérifiée. Il mentionne d'autre part un cas qu'il dénomme lymphocytome et qui intéressait le foie, la rate, les poumons et les ganglions. Il signale enfin chez une brebis de trois ans, un lymphocytome avec leucémie. La néoplasie, du poids d'1/2 kilogramme occupait le tissu sous-cutané de la région axillaire gauche et on retrouvait des nodules dans les ganglions pré-scapulaires et bronchiques ainsi que dans le poumon. Cette rareté relative des tumeurs de type lymphoïde, avec ou sans leucémie contraste avec leur fréquence relative chez les Bovidés. (La statistique du Colorado signale cinq lymphocytomes et un lymphome paraissant correspondre aux précédents.)

4 bis. Surrénales

Un cas de tumeur de la substance médullaire (paragangliome) a été décrit et figuré par Peyron (dans sa thèse sur le Paragangliome surrénal, Paris 1917) et son mémoire ultérieur sur la même question (Juillet 1930, *Bull. Ass. du Cancer*).

Feldman rapporte 10 cas presque tous malins, sauf un, et qui paraissent correspondre au cortico-surrénalome (beaucoup plus fréquent comme on le sait que le paragangliome). 8 de ces animaux étaient âgés : les deux autres avaient trois

et 4 ans. Trois d'entre eux (cancer unilatéral) provenaient d'un lot de 650 animaux sacrifiés le même jour, ce qui serait en faveur de l'hypothèse d'un facteur héréditaire. Le paragangliome de Peyron (fig. 13 et 14 de son mémoire de 1930) avait le volume d'une pomme et son accroissement avait été rapide. Le cortex était complètement atrophié; les dispositions périthéliales fréquentes.

5. Séreuses

Jusqu'ici nous ne disposons que d'un cas de Feldman développé au niveau du feuillet viscéral de la plèvre et que l'auteur américain figure dans son livre (fig. 84) à côté d'autres endothéliomes pleuraux du cheval et de la vache; il n'en donne d'ailleurs pas de description histologique détaillée et indique simplement l'existence de formes intermédiaires entre les éléments fusiformes et les éléments alvéolaires. Cette tumeur développée à la partie antérieure du lobe droit du poumon chez une vieille brebis avait des dimensions assez étendues, 20×18 et 8. Il existait en même temps des lésions de lymphadénite caséuse, pas de métastases.

5 bis. Rein

Un cas de tumeur du blastème vient d'être décrit par Feldman (AM ; J. of Cancer 1933, p. 743). La tumeur volumineuse (4 kg 1/2) représentait le 1/5 du poids de l'animal. Elle offrait la structure polymorphe habituelle, avec des métastases ganglionnaires et pulmonaires.

6. Tissu digestif

L'absence de tout néoplasme au niveau de la cavité buccale, de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin est un fait capital dont l'importance ne saurait être exagérée dans la pathologie comparée des tumeurs.

Il est probable que cette lacune sera comblée, mais on

peut déjà affirmer que les tumeurs malignes y font pratiquement défaut. Nous connaissons simplement les polypes ou

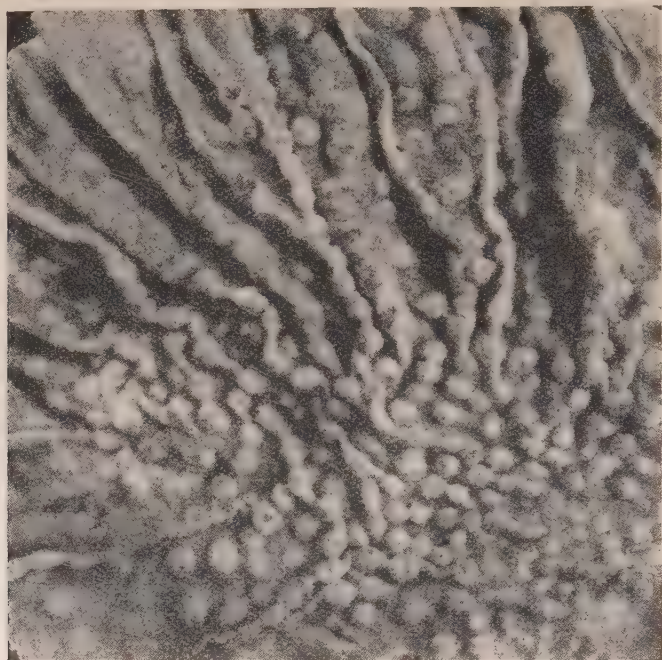


Fig. 1. — Empruntée à DICKMANS. Adénomes multiples du 4^e estomac du mouton. L'hyperplasie est localisée à la muqueuse.

adénomes multiples développés au niveau du 4^e estomac. Ils ont été signalés en 1908 par Zietschmann qui avait observé sur un animal de petits nodules du volume d'un pois. Plus récemment Dickmans (1930) en les recherchant systématiquement sur 400 animaux pendant deux ans, en a trouvé trois cas (fig. 1). Histologiquement ces petits nodules sont constitués par une simple hyperplasie du tissu glandulaire. Rappelons que chez l'homme la transformation de ces lésions bénignes polypeuses a été établie pour la première fois par les études déjà anciennes de Ménétrier. Par contraste avec cette immunité quasi absolue du tube digestif, nous allons voir que le foie, en particulier les voies biliaires,

sous l'influence probable du parasitisme sont le siège de lésions néoplasiques assez communes.

TUMEURS DU FOIE [fig. 2 à 5]

Voici dans leur ordre chronologique, les cas signalés :

GILRUTH (1902) : tumeur nettement circonscrite et encapsulée.

HOGDSON (1903) : tumeur kystique avec métastases dans les ganglions du hile. Pas d'ictère. [Cas appelant des réserves selon Fraenkel, et qui pourrait être une tumeur secondaire. L'intestin ne paraît pas avoir été examiné].

BASHFORD (1904) : simple mention dans le premier rapport de l'Institut anglais du Cancer, d'un cancer du foie à cellules cubiques.

KOCH (1904) : réserves *idem*.

KITT (1905) : adénomes multiples.

L'étude de TROTTER (1904) mentionne brièvement plusieurs cas.

LONG [1913, *J. Of. Exp. Med.*, t. XVIII], dans un travail qui ne porte pas spécialement sur les tumeurs, mentionne incidemment une tumeur de 1200 grammes ayant envahi presque complètement le foie, et offrant suivant les points des apparences carcinomateuses et d'autres papillifères. Il signale d'une façon également brève un autre cas provenant probablement des canaux biliaires.

DONALDSON (1914) apporte une observation complète avec un examen histologique détaillé. Brebis âgée de 3 à 4 ans. A l'autopsie, la surface de l'organe est criblée d'une multitude de petits nodules intéressant pour la plupart le lobe droit. Pas d'adhérences péri-hépatiques. Coloration grisâtre, plus rarement verdâtre. Histologiquement épithélioma de la travée, (excellentes microphotos), description très précise. Pas de cirrhose dans les parties restées intactes de l'organe. Par contre dans le tissu néoplasique lui-même, nombreuses travées, parfois épaisses, de tissu fibreux.

L'auteur note la rareté relative des tumeurs du foie du mouton d'après une communication orale de McFadyean qui n'en aurait observé personnellement que deux cas.

JOEST (1917) : cas décrit comme carcinome d'origine acineuse. La tumeur occupait les 2/3 du foie. Il existait dans le stroma des petits nodules lymphocytaires.

Voici une série d'observations que nous nous bornons à citer, les publications originales ne nous ayant pas été accessibles.

JOHNES (1895) : adénome.

PARASCANDOLO (1901) : carcinome.

BRIEG (1918) : adénome.

HOOGLAND (cité par Fraenkel) a étudié un cas dans lequel il précise l'origine dans les voies biliaires intra-hépatiques. Enfin Fraenkel (1927), dans son importante monographie décrit 6 cas de l'Institut Vétérinaire d'Utrecht (fig. 5). a) Adénome de la travée développé dans le lobe droit et situé à droite et au-dessous de la vésicule biliaire ; b) épithélioma de la travée avec métastases ganglionnaires, lobe droit *idem* ; c) adénome du lobe droit, situé à gauche de la vésicule biliaire. d) adénome *idem* du lobe droit ; e) adénocarcinome de la travée issu du lobe droit, avec disposition périthéliale des éléments néoplasiques f) adénocarcinome de la travée, lobe droit *idem* : L'intérêt considérable de cette étude est d'apporter la première démonstration des évolutions hématopoiétiques développées dans le stroma (méga-karyocytes). L'auteur fait un historique complet des théories contradictoires sur l'hématopoïèse dans le foie embryonnaire. Il écarte comme l'avaient fait MÉNÉTRIER, PEYRON et PARAT (dans leurs recherches sur l'hématopoïèse dans les embryomes du coccyx) la théorie d'ARON admettant la transformation des cellules hépatiques en cellules sanguines et rattache le processus à une action morphogène ou symbiotique exercée sur le stroma par les cellules de la tumeur épithéliale. (La réaction hématopoiétique de ce dernier n'ayant d'ailleurs aucun caractère néoplasique.) Ces évo-

lutions hématopoiétiques ne seraient d'ailleurs pas spéciales au mouton et Hoogland les signale, en particulier dans le foie de la vache. Fraenkel confirme d'autre part des conclusions anciennes de Snider et Straub qui avaient noté la fréquence plus considérable des tumeurs sur le lobe droit (3 fois plus que sur le gauche).

Voici maintenant quelques données relatives aux cas de Feldman. Elles sont assez brèves, l'auteur n'ayant pas apporté jusqu'ici une description détaillée. Deux d'entre eux sont issus de la travée ; deux autres paraissent provenir des canaux biliaires et la micro-photo annexée à l'un d'eux paraît bien confirmer cette interprétation. Dans le 5^e cas (prolifération très rapide à caractère dédifférencié) l'auteur n'a pu préciser l'origine, cette tumeur hépatique avait envahi un ganglion du médiastin et il y avait en même temps un adénocarcinome, d'origine bronchique, complètement distinct selon FELDMAN de la tumeur hépatique. L'auteur américain note à propos des deux cas issus de la travée leurs analogies avec ceux du foie de la vache, [malgré que les métastases fréquentes, chez ce dernier animal, fassent ici défaut]. Enfin dans le matériel étudié par DAVIS, LEEPER et SHELTON les deux cancers du foie sont simplement mentionnés sous le titre de carcinome primitif sans précisions sur leur origine.

En somme la proportion de deux cas sur cinq en faveur de l'épithéliome des voies biliaires des voies intra-hépatiques, telle qu'elle résulte de la série de Feldman, constitue un argument indirect en faveur du rôle joué par les parasites des voies biliaires dans la genèse de tumeurs *car chez les mammifères, tels que l'homme, dont l'envahissement parasitaire des voies biliaires, est relativement exceptionnel, les tumeurs hépatiques proviennent ordinairement de la travée*. Voici d'ailleurs, en faveur de cette notion un cas très intéressant de tumeur épithéliale de type plutôt bénin (bien que difficile à préciser), qui a été étudié à Lyon au laboratoire du

professeur Guiard par Massia et Morenas. Nous pouvons reproduire les figures grâce à l'obligeance des auteurs lyon-



Fig. 2. — Empruntée aux *Ann. de Parasitologie*. Vue macroscopique, après section du fibroadénome de mouton (cas de MASSIA et MORÉNAS).

Au milieu en 2, zone blanchâtre homogène de tissu fibreux dense. En bas (1 et 1') douves à l'intérieur des canaux biliaires. En haut (3 et 3') cavités pseudo-kystiques.

mais qui en avaient communiqué les préparations à Peyron (fig. 2, 3, 4).

On observait à la partie inférieure et antérieure du lobe gauche

une expansion dure et saillante, du volume d'un poing formant comme un lobe surajouté. Cette tumeur faisait corps avec le reste

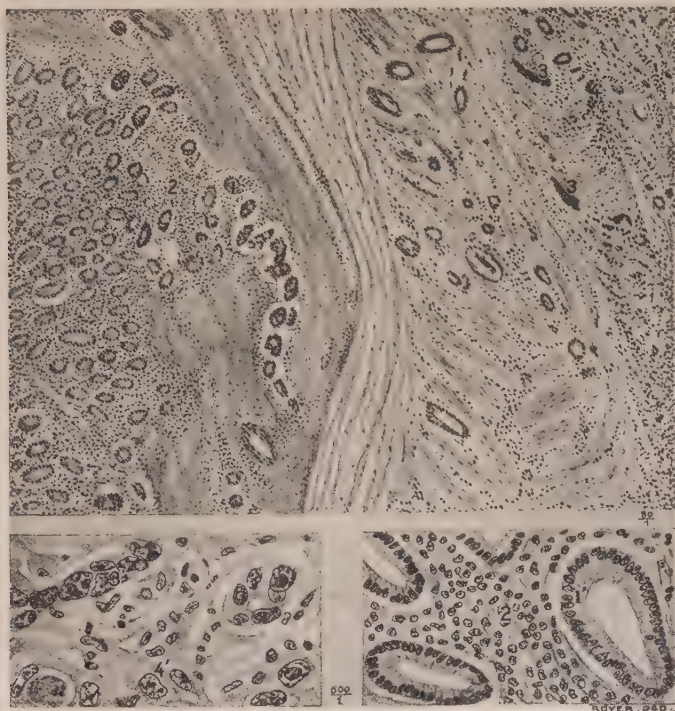


Fig. 3. — Vue macroscopique empruntée ainsi que sa légende au mémoire de MASSIA et MORENAS (*Ann. de Parasitologie*).

En haut zone de transition entre la couche glandulaire très hypertrophiée d'un canal biliaire (non visible à gauche) et le tissu de sclérose dans lequel s'infiltrant des néocanalicules et des boyaux pleins. (L'étendue de la zone scléreuse ne permet pas d'observer dans le champ microscopique la limite du parenchyme hépatique). A droite adénome typique, nombreuses cellules inflammatoires au voisinage. En bas et à gauche aspect épithéliomateux : boyaux glandulaires pleins et cellules épithéliales irritatives. En bas et à droite adénome typique et réaction inflammatoire.

Dans cette figure 1 et 1' désignent l'adénome typique ; 2 et 2' la réaction inflammatoire ; 3 et 3' des boyaux épithéliaux pleins ; 4 et 4' des cellules épithéliales paraissant isolées.

de la glande, mais à son niveau la capsule était très épaisse et de couleur blanchâtre. La section du parenchyme hépatique sain

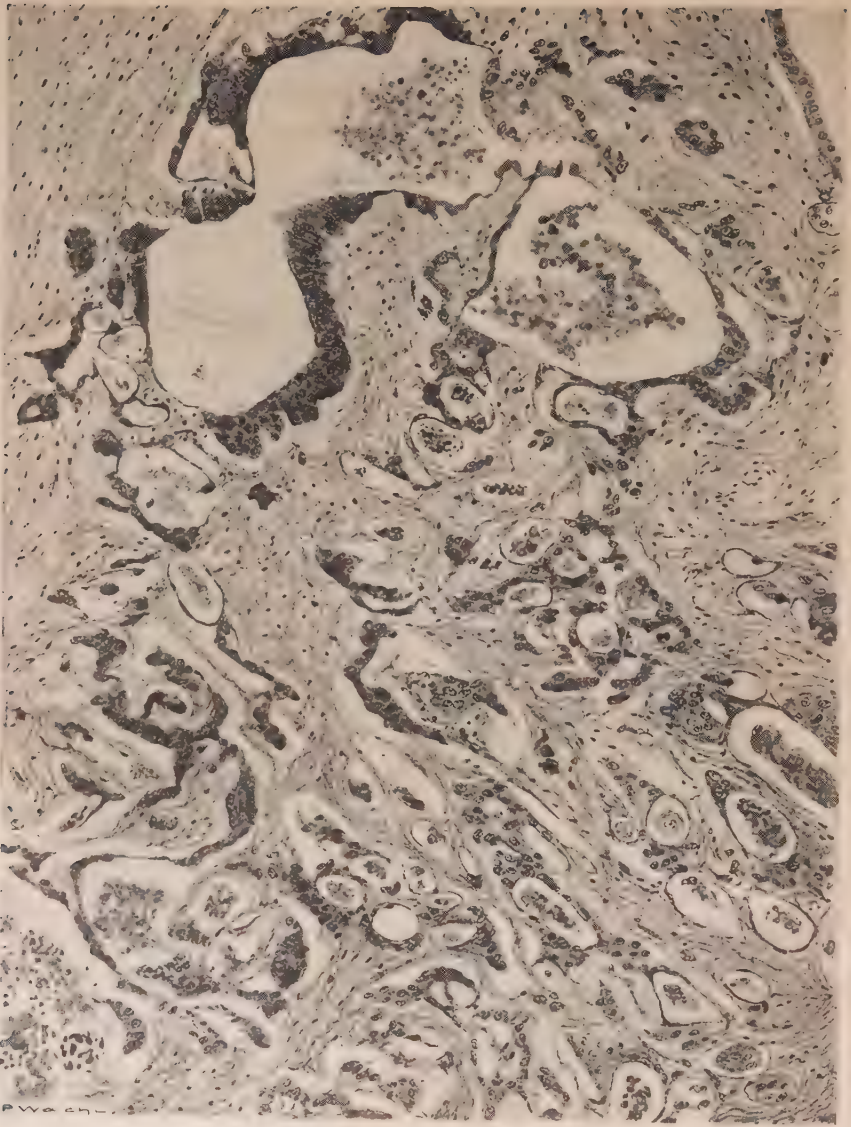


Fig. 4. — Même tumeur, dessin à la chambre claire d'après une préparation de MASSA et MORENAS.

Apparence épithéliomateuse de la néoformation issue des canaux biliaires. En haut, volumineux canaux d'apparence kystique adénomateuse. Dans le reste de la figure travées épithéliales, les unes compactes, les autres microkystiques, irrégulièrement ciliolées et anastomosées. En raison de la sclérose cicatricielle post-inflammatoire très nette en ce point, on peut considérer que ces dispositions traduisent simplement un stade de régénération ou d'adénome. Toutefois leur ressemblance avec l'épithéliome vrai est assez troublante.

montrait la présence de nombreuses douves (*Fasciola hepatica*) à l'intérieur des canaux biliaires hypertrophiés mais ayant conservé leur forme cylindrique. Au contraire au niveau de la tumeur



Fig. 5. — Empruntée à la monographie de FRAENKEL. Adénocarcinome du foie du mouton avec hématoïose. Pièce de l'Institut Vétérinaire d'Utrecht. La tumeur siégeait sur le lobe droit du foie dont une partie seulement est visible.

fibreuse résistant au couteau, la tranche de section blanc jaunâtre ne montrait que quelques cavités d'aspect kystique renfermant elles-mêmes quelques douves, mais en moins grand nombre.

A l'examen histologique les canaux biliaires occupés par les douves présentent l'aspect habituel adénomateux avec une énorme

prolifération de canaux épithéliaux à revêtement de cellules cubiques. Les lésions inflammatoires sont ici minimales.

Si l'on examine au contraire des coupes prises loin des canaux biliaires on voit un tissu fibreux des plus denses comprenant divers éléments mélangés. D'abord du tissu épithélial sous les formes les plus diverses : cavités tapissées de cellules épithéliales en une ou plus souvent plusieurs couches superposées ; ailleurs boyaux épithéliaux pleins ou cellules épithéliales apparaissant isolées ou en petits groupes : les lésions dominantes sont évidemment constituées par un adénome biliaire typique, mais en certains points où la néoformation adénomateuse paraît être au début de son évolution l'absence de cavités, l'irrégularité des boyaux peuvent faire penser à des lésions épithéliomateuses. Toutes ces lésions adénomateuses sont de formation récente, comme le montre le grand nombre de petits groupes de cellules isolées. Ce ne sont pas des restes de canaux biliaires, nulle part on ne voit ceux-ci nettement dessinés. Il semble que le tissu fibro-adénomateux ait tout remplacé.

La signification des boyaux épithéliomateux pleins et surtout des cellules isolées ou en petits groupes qui les avoisinent est d'interprétation plus délicate. D'emblée cet aspect évoque celui du cancer, mais le grand développement de l'adénome typique par ailleurs constitué par des cavités régulières ordonnées autour d'une lumière à contours granuleux, l'absence de karyokinèses ne nous permettent pas d'affirmer que nous ayons affaire à un épithélioma.

En somme la forte dédifférenciation de la néoformation biliaire (amas ramifiés et comme laminés) pourrait faire admettre l'épithélioma. Toutefois Massia et Morenas hésitent à l'affirmer en raison de la présence de nodules inflammatoires et de la sclérose cicatricielle qui leur est vraisemblablement liée. Nous n'avons pas trouvé chez le mouton d'autres cas de tumeur épithéliale produite par la grande douve [*Fasciola hepatica* ou *distomum hepaticum*]. Chez l'homme les cas paraissent également exceptionnels. Benech) Monogr. VII du laboratoire Peyron, Parasites et Cancer 1931) signale cependant un cas japonais de Watanabe, dans lequel un épithélioma des voies biliaires intra-hépatiques coïncidait

avec la présence simultanée de schistoma japonicum et distoma hepaticum. Benech souligne les analogies générales de ces proliférations biliaires de la distomiase avec celles déterminées par *Opisthorchis felineus* chez l'homme et les carnassiers.

Nous avons reproduit intégralement cette observation et les figures qui l'accompagnent parce qu'il n'existe pas d'autre cas de cet ordre qui ait été l'objet d'étude aussi minutieuse. De façon générale la rareté relative des tumeurs du foie contraste avec l'infestation parasitaire fréquente des voies biliaires. Signalons enfin un cas typique de cancer de la travée que nous avons pu étudier au laboratoire d'A. Peyron et qui provenait des abattoirs de la Villette. (Il n'existait aucune trace de cirrhose. Roussy, dans son *Traité du Cancer* (dernière édition, p. 494), figure, sous le titre d'épithélioma trabéculaire un cas de même ordre.

En résumé, sous réserves des nouvelles recherches qu'appelle la question, on peut admettre une fréquence plus considérable que chez l'homme des épithéliomes des voies biliaires intra-hépatiques.

7. Peau

Les seules observations vraiment importantes sont celles relatives à l'épithéliome cutané des oreilles. Sur le reste du corps les cas sont exceptionnels, sauf peut-être sur les paupières. Les deux cas de tumeurs cancéroïdes cutanés mentionnés par FELDMAN sont les suivants :

a) Tumeur intéressant la peau au niveau du premier ganglion lymphoïde préscapulaire. Poids 1300 grammes, animal âgé. Forme irrégulièrement sphérique. Pas de métastases. Histologiquement type épidermoïde. D'après la microphoto on peut présumer que la kératinisation est assez faible et on retrouve dans tous les amas une assise génératrice périphérique de type cylindrique.

b) Animal jeune âgé d'un an. Tumeur développée sur la peau de l'articulation scapulo-humérale, 6 centimètres de diamètre, poids 90 grammes. Apparence kystique, prolifération de type indifférencié, origine exacte difficile à établir. Un ganglion sous-cutané était envahi. Au niveau de l'orbite Feldman a observé chez deux brebis âgées un cancer épidermoïde. Les tumeurs volumineuses avaient détruit une partie de la paupière et envahi les tissus voisins.

Ajoutons (d'après Beatti) que Gilruth aurait constaté un épithéliome cutané de la cuisse.

Au niveau de l'oreille on a signalé depuis longtemps l'existence de cornes représentant histologiquement des papillomes. Horn et Gurt en décrivent un cas. Dans celui de Schindelka la corne atteignait 6 centimètres de longueur et 2 d'épaisseur. BEATTI (1915) a signalé les papillomes et cancroïdes bien connus des éleveurs et des vétérinaires de l'Amérique du Sud. Il donne deux microphotos relatives à un cas bénin appelé par lui kératome. D'après lui cette lésion connue sous le nom de verruga contagiosa a fait en 1910 l'objet d'une enquête d'un inspecteur vétérinaire GRAHAM dans plusieurs territoires (Rio Negro, Pampas etc.). Ce dernier indique que la lésion apparaît à tous les âges en particulier chez les agneaux au début du printemps, après la cautérisation au fer rouge du lobe de l'oreille permettant de fixer la marque de chaque propriétaire de troupeau. La tumeur prend naissance sur la face externe de l'oreille et elle apparaît « *sous forme d'une éruption qui se transforme peu à peu en tumeur et s'étend ordinairement jusqu'à la base de l'organe* ». Les animaux atteints ne dépassent jamais le chiffre de 2 à 3 % et il n'y a pas de mortalité (cet auteur n'aurait donc pas, du moins dans ces régions, observé l'épithélioma mais des lésions précancéreuses ou même simplement scléro-cicatricielles. Il envisage comme facteurs l'infection ou encore l'action traumatique des plantes épineuses dont on constate en effet la présence dans tous les coins où

règne la maladie. Il envisage enfin la possibilité d'une transformation maligne. En 1911, un autre vétérinaire, ANESADA MAYOL, faisant également une enquête dans la région, envisage le rôle éventuel d'un parasite, le Vinchucas (*Triomatoma infestans* de Klug). Selon lui, la maladie ainsi provoquée pourrait également intéresser la face, les pieds et la mamelle. Un troisième vétérinaire, Bentitez, admet seulement l'action irritante des épines. BEATTI, d'après les renseignements reçus directement des éleveurs indique que le nombre des animaux atteints oscille entre 5 et 7 % suivant que les pâturages sont plus ou moins riches en herbes épineuses coupantes. Il admet donc le rôle de traumatismes répétés par les épines et remarque en particulier que les animaux dans les périodes sèches de l'année, cherchent leur nourriture entre les buissons d'épines, il a même trouvé une épine entière dans une oreille amputée. Il décrit dans son mémoire les lésions de l'oreille droite trouvées chez un animal qui avait gardé un bon état général.

Du pavillon de l'oreille pendaient des excroissances jaunâtres ou noirâtres très dures, à surface irrégulière et, le pavillon de l'oreille était fortement épaissi et dans les points où les petites tumeurs étaient tombées s'étendait une surface ulcérée et purulente. A la pointe de l'organe le processus était moins marqué et on n'y trouvait que quelques petits nodules indurés. Ces derniers offraient histologiquement des lésions simplement hyperplasiques avec hyperkératose. Dans d'autres points de la base de l'oreille on retrouvait des boyaux infiltrants envahissant le tissu sous-jacent jusqu'au cartilage. Nombreuses cinèses parfois asymétriques. Six mois après cette biopsie les lésions progressent, la masse devient noirâtre gonflée, l'oreille gauche est prise à son tour. A l'autopsie pas de métastases ganglionnaires. Les recherches faites pour découvrir dans les herbes épineuses une substance irritante ou toxique n'ont rien donné.

Nous n'avons pas trouvé depuis ce mémoire de BEATTI, de nouvelle étude consacrée à la question par les vétérinaires ou les pathologistes sud-américains. Par contre, des observations étendues ont été faites en Australie, on a également envisagé l'hypothèse de lésions ulcéreuses provoquées par les herbes coupantes. DODD, de Sydney (1923), sur 47 cas examinés dont 9 récents et 6 plus anciens, en trouve 32 offrant tous les caractères cliniques du cancroïde. Les 9 cas récents, à l'examen histologique montraient de simples lésions inflammatoires avec ulcération. Les 32 cancers appartenaient au type épidermoïde et les 6 autres cas d'ulcération ancienne représenteraient, selon Dodd, des formes de début de l'épithéliome. Tous les cas étaient développés chez des adultes, aucun chez des agneaux. D'une façon générale, la tumeur débute ou sur le bord libre du pavillon de l'oreille, ou parfois sur le bord même de la cicatrice que laisse la marque faite par les éleveurs (fer rouge, ou même ablation d'un segment déterminé du pavillon). On conçoit en effet la diversité des irritations prolongées et renouvelées auxquelles est soumis ce tissu cicatriciel (mouches, herbes coupantes etc.), on observe souvent un œdème oblitérant le méat et débordant même sur les parties voisines, l'extrémité de l'oreille est transformée parfois en une masse noirâtre atteignant le volume d'une tête avec fissures dans lesquelles s'abritent des larves d'insectes etc., écoulement purulent, surface indurée (kératinisation) ; la surface de section est ordinairement blanc-grisâtre, le cartilage auriculaire reste longtemps intact, la néoformation paraît s'effectuer surtout aux dépens du revêtement externe de l'oreille plutôt que de l'interne. Les dispositions histologiques sont celles bien connues du cancer épidermoïde avec toutes les variétés de kératinisation, d'infiltration et d'infection secondaire des amas néoplasiques. La fréquence des métastases n'a pas été jusqu'ici l'objet de recherches précises. Dodd en figure une dans les ganglions du groupe présca-

pulaire, le groupe des ganglions cervicaux étant également envahi. Il a tenté sans succès dans deux cas la greffe au moyen de fragments provenant des ganglions.

8. Thymus

FELDMAN a observé un cas développé chez une brebis de trois ans. La tumeur, de 8 centimètres de diamètre, pesait 1/2 kilogramme et ne présentait pas de capsule nette. La description histologique succincte, accompagnée d'une microphoto, mentionne la présence de traînées épithéliales diffuses refoulant de petites cellules d'aspect lymphocytaire. On sait combien est polymorphe la disposition des éléments épithéliaux dans les thymomes. Lorsque leur transformation réticulée est complète, il peut être difficile de les reconnaître si l'on ne trouve pas des corpuscules de Hassall typiques, (ces derniers ne sont pas aussi fréquents dans les tumeurs qu'on pourrait le croire). Dans le matériel de DAVIS, LEEPER et SHELTON ne figure aucun cas de thymome, mais comme ils signalent plusieurs cas de lymphomes du médiastin ou des poumons, il y aurait lieu de rechercher, par une revision attentive de leur matériel, l'origine thymique éventuelle. A. Peyron estime, comme Shennan, (qui a bien mis ce fait en évidence chez l'homme) que l'origine thymique des tumeurs de cet ordre est parfois méconnue. Voici maintenant un document important dû à Nyka qui en a fait l'étude histologique au laboratoire d'A. Peyron (1929). Cette tumeur observée sur une brebis aux abattoirs de la Villette, occupait exactement la loge thymique et débordait de chaque côté le médiastin antérieur. Le péricarde, les plèvres et les poumons présentaient seuls des nodules métastatiques, d'ailleurs strictement superficiels et de dimensions variables. Ce caractère purement local ou régio-

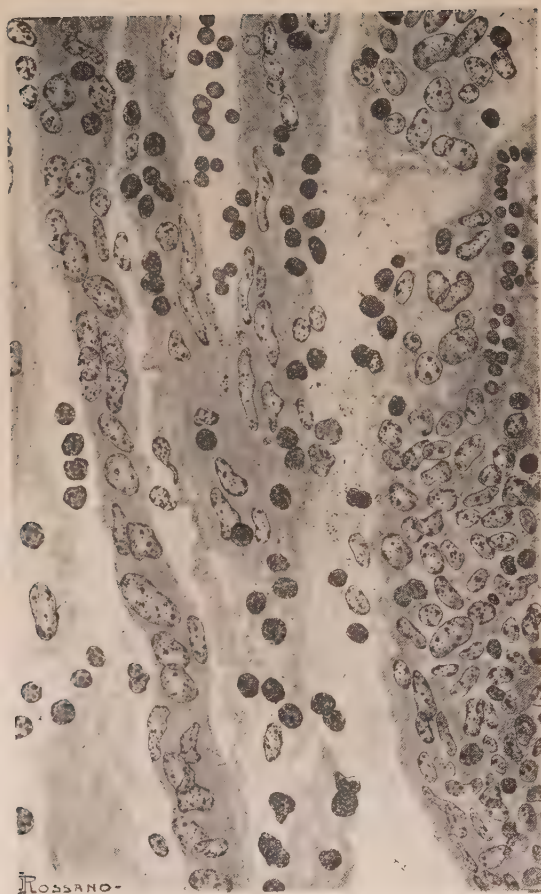


Fig. 6.— Communiquée par PEYRON, cas de Nyka, tumeur du thymus (brebis).

Tumeur primitive. Vue prise à la périphérie d'un nodule au contact du mésenchyme ; on voit sur le côté gauche un cordon allongé de structure exclusivement épithéliale dont l'extrémité allait se perdre dans le mésenchyme (partie supérieure de la figure), c'est seulement à sa base d'implantation qu'on retrouve des éléments lymphocytaires (noyaux foncés) qui sont d'ailleurs en connexion sur toute la hauteur de la figure avec les parois et la tunique adventice d'une artère (globules rouges dans la lumière).

Sur le côté droit, aspect réticulo-lymphoïde dans la partie corticale d'un nodule, infiltration lymphocytaire très peu marquée ; la plupart des noyaux appartiennent au réticulum, alors que dans la zone sous-jacente (non visible) c'est l'inverse qu'on observe.

Les dispositions de cette figure peuvent être invoquées en faveur de la théorie uniciste comme de la dualiste. Fleming hémataxylène au fer. Projection à la chambre claire. (*Bullet. Assoc. française pour l'Ét. du Cancer*. — 1929).

nal de malignité, dit Nyka, a déjà été souvent noté en pathologie humaine.

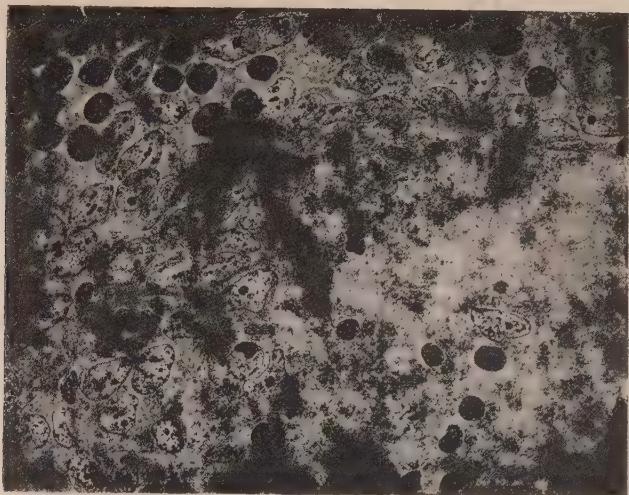


Fig. 7. — *Même tumeur.* Vue d'ensemble prise sur les bords d'une néocavité dégénérative, prédominance des éléments épihéliaux ; en haut et à droite éléments lymphocytaires. Cavités assez nombreuses constituant un caractère important pour le diagnostic du thymome.

A l'examen histologique la première impression est celle d'un lymphosarcome à trame irrégulière, inégalement dense suivant les points. C'est elle qui dans l'histoire des tumeurs du thymus a trompé jusqu'à ces dernières années tant d'observateurs, en laissant croire à une simple tumeur maligne banale d'éléments lymphoïdes. Mais, à un examen plus attentif, on voit que la structure et même la simple topographie de la tumeur ne cadrent pas avec le diagnostic de lymphocytome malin.

a) La néoplasie est découpée par un stroma parfois épais, en lobes ou massifs volumineux plus ou moins réguliers et dans certains d'entre eux on retrouve l'opposition entre une partie centrale d'aspect plutôt clair et une zone périphérique bourrée d'éléments lymphocytaires qui révèle déjà l'origine thymique.

b) Mais le fait curieux précisant encore mieux cette dernière est l'architecture inversée de certains massifs qui gardent dans leur

zone corticale un aspect clair et une architecture purement épithéliale, les lymphocytes étant relégués au centre.

c) Une troisième particularité encore plus importante est l'existence de petits amas d'aspect exclusivement épithélial et clair,

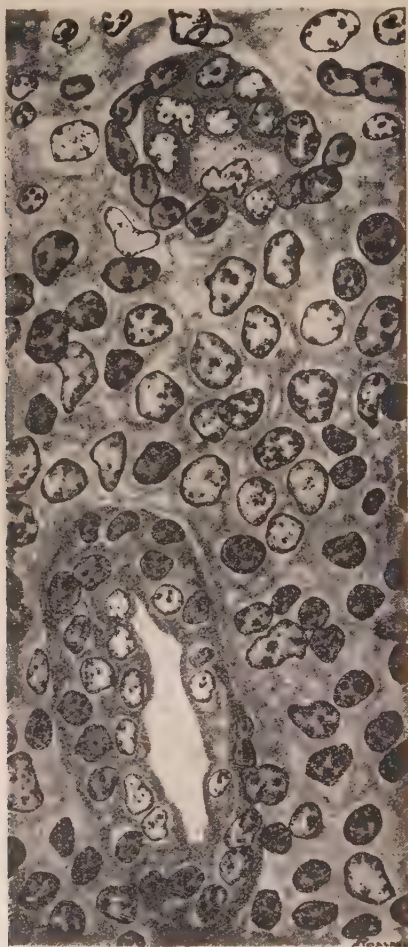


Fig. 8. — *Tumeur idem*. Vue au fort grossissement d'une zone réticulée à éléments lymphocytaires abondants, les deux cavités vasculaires représentent des capillaires à parois infiltrées dont l'adventice est infiltrée d'éléments lymphocytaires qu'on peut considérer comme gagnant le vaisseau ou en sortant. Au centre de la figure, apparence de transition entre ces éléments et les volumineuses cellules claires du réticulum.

identique à ceux du thymus fœtal dans lesquels la transformation lymphocytaire est retardée ou fruste. Nous avons pu nous convaincre de cette identité par la comparaison d'une série de stades des fœtus de mouton et de cheval obligeamment communiqués par A. Peyron.

d) Également importants sont les points tels que celui de la figure dans lesquels la périphérie d'un massif pousse dans le stroma des prolongements allongés et irréguliers parfois insinués entre les vaisseaux, lymphocytes manquant complètement dans ces cordons réticulés pour réapparaître au niveau de leur point d'attache.

e) Si les figures hassaliennes restent exceptionnelles et toujours frustes (c'est-à-dire avec une orientation concentrique à peine (esquissée on observe en de nombreux points (comme en la figure des zones où le reticulum thymique réapparaît nettement sur des surfaces assez étendues à la périphérie de microkystes dégénératifs issus de fonte cytoplasmique ; ailleurs certaines cellules épithéliales s'isolent, s'étalent et revêtent un aspect dégénératif.

En résumé sans entrer dans la description des détails particuliers l'origine thymique du complexe néoplasique est ici évidente. Si l'on met à part les formations hassaliennes qui, dans l'organogénie du thymus sont d'apparition relativement tardive on peut retrouver d'une part dans notre tumeur et de l'autre dans les stades fœtaux du mouton, ainsi que dans l'involution du thymus adulte, des zones identiques par la topographie et la structure surtout en ce qui concerne l'existence des zones corticales d'aspect épithélial clair ou réticulé et l'abondance variable des lymphocytes. D'autre part, fait très important, ces diverses particularités morphologiques se retrouvent intégralement dans les diverses métastases, en particulier celles du poumon.

Nous renvoyons au mémoire même de l'auteur pour la mise au point des diverses questions importantes relatives à la classification de thymomes et à la signification des éléments lymphocytaires. Nyka souligne, comme l'avaient fait avant lui Kowalsky, Mattras et Priesel, la présence côte à côte

déléments lymphocytaires épithéliaux jusque dans les métastases elles-mêmes. Il se défend, ainsi d'ailleurs que les auteurs précédents, de vouloir soutenir une opinion absolue dans cette question difficile, mais il indique que dans les thymomes de type réticulo-lymphoïde, l'origine épithéliale des lymphocytes est difficile à écarter surtout lorsque leurs noyaux présentent de grandes variations dans leurs dimensions.

En résumé la présence de deux thymomes épithéliaux déjà reconnus sur un chiffre total de tumeurs inférieur à 100, autorise à penser que ce type néoplasique est beaucoup plus fréquent que chez l'homme. On sait d'après les études récentes de l'Institut Crocker, qu'il présente chez le rat, une fréquence extraordinaire.

9. Corps thyroïde

Les hyperplasies et tumeurs bénignes (goitre colloïde) ont été signalées dans des études générales sur les goitres ou les cancers thyroïdiens des animaux, mais elles n'ont jamais été l'objet d'une étude spéciale chez le mouton. Feldman mentionne un cas d'adénocarcinome observé chez une vieille brebis, la tumeur atteignait 16 cm. $\times$ 20 et pesait 4 kilogrammes, aucune métastase. Histologiquement disposition d'un épithéliome alvéolaire sans malignité spéciale, amas colloïdes rares ou absents suivant les points.

10. Cas isolés signalés dans la littérature

mais sur lesquels nous n'avons pu trouver de précisions.

Cancer du rein, mélanosarcome des reins, mélanosarcome de la plèvre, lymphosarcome et lipome du cœur (Magnusson) mélanosarcome de la dure-mère mélanosarcome du foie, cancer du corps thyroïde, cancer de la mamelle.

CHAPITRE III

TUMEURS DU POUMON

Les cas sont restés pendant longtemps plus rares encore que pour le foie. FELDMAN apporte deux observations. La première étiquetée adénocarcinome emprunte un intérêt particulier à la présence d'une autre tumeur primitive de type distinct dans le foie. Les dispositions histologiques (fig. 8 de son mémoire) établissent nettement l'origine bronchique et les analogies avec les cas étudiés plus loin. Dans la seconde observation il s'agit d'une brebis de 4 ans dont les deux poumons montraient des petits nodules blanchâtres d'aspect perlé faisant par places saillie à la surface de l'organe. Pas de métastases. Les dispositions histologiques (fig. 9 du mémoire) sont rapportées par l'auteur à un cystadénome avec larges zones de dégénérescence myxomateuse.

Cas de Savage, observé à Winnipeg (Canada). Tumeur occupant la partie moyenne du poumon droit. Tissu dense gris-verdâtre. En outre, de petits nodules dont la consistance et la couleur sont identiques, s'observent en divers points sous la plèvre viscérale. Histologiquement adénocarcinome. Les microphotos de l'auteur montrent au milieu du tissu pulmonaire sain un des petits nodules ou îlots isolés offrant des microkystes adénomateux identiques à ceux représentés plus loin dans la figure.

Ainsi des cas isolés avaient été observés, mais c'est seulement dans ces dernières années que le groupe a pris

un intérêt spécial depuis qu'on a recherché et discuté ses liens étiologiques d'une part avec les lésions infectieuses (broncho-pneumonie et pneumonie) et de l'autre avec l'infestation parasitaire par les strongles. Nous envisagerons d'abord ce dernier point.

I. Rôle des strongles dans la genèse des tumeurs pulmonaires

La question ouverte par AYNAUD, directeur du laboratoire d'hygiène de Chartres, fait actuellement l'objet de nouvelles études de cet auteur avec PEYRON et FALCHETTI qui ont utilisé également les documents du laboratoire de recherches d'Alfort (P^r Carré). Dans les premiers cas d'Aynaud il s'agissait d'animaux âgés ayant survécu à l'infestation parasitaire et devenus progressivement dyspnéiques ou cachectiques. Les strongles n'étaient présents que sur deux des quatre animaux avec tumeur, ils manquaient dans deux cas où les lésions étaient le plus avancées. Le 4^e cas présentait un intérêt considérable en raison de la présence de métastases dans les ganglions médiastinaux et dans le tissu sous-cutané de la région lombaire (volumineuse tumeur secondaire). Cette démonstration de métastases ganglionnaires par Aynaud représentait un fait nouveau fondamental, car elles étaient restées méconnues dans les recherches antérieures des vétérinaires de Leipzig. Ces derniers, en effet, avaient bien observé des lésions d'aspect néoplasique à la suite d'une infestation prolongée par les strongles, mais ils les crurent toujours bénignes et les décrivirent sous le terme de polyadénomatose. D'autres n'avaient même pas envisagé la nature néoplasique de ces séquelles tardives de la strongylose, c'est le cas de McFadyean, qui dans ses études déjà anciennes sur les pneumonies vermineuses, distingue une forme particulière due à une variété du parasite, le *strongylus rufescens*, mais conteste l'existence d'une véritable néoplasie, même bénigne.

Les épizooties déterminées par les strongles frappent les Bovidés, les Équidés, les Porcins, les Chèvres et plus spécialement les moutons ; ces derniers présentent suivant les cas des lésions de bronchite, de pneumonie ou plus souvent de broncho-pneumonie. Les parasites sont multiples. Neumann dans son traité a distingué depuis longtemps 8 espèces de strongles vivant dans l'appareil respiratoire des mammifères domestiques. Chez le mouton on en trouve 6 :

I. *Dictyocaulus filaria*.

II. *Synthetocaulus* : quatre espèces.

S. Rufescens

S. unciphorus

S. linearis

S. ochreatius

III. *Muellerius capillaris* (*Pseudalius ovis pulmonalis*).

Cette dernière variété serait la plus importante. Voici ce qu'indique à ce propos Benech (*Parasites et Cancer*, Monographie IX du laboratoire Peyron, Le François éd.) : Décrite en 1889 par Muller qui la place dans le genre *pseudalius*, elle fut rattachée en 1907 par Railliet et Henry à leur genre *Synthetocaulus*. En 1927, Cameron propose de l'isoler et crée le genre *Muellerius*, ce qui est d'ailleurs conforme aux vues actuelles d'Henry (communication orale du professeur d'Alfort). Plus récemment (1929), un parasitologue anglais, Morgan vient d'étudier à nouveau ses stades larvaires et son cycle évolutif. En Allemagne Hueber (1928), a repris l'étude générale de la question.

Les deux variétés les plus fréquentes et souvent associées dans la bronchite vermineuse du mouton sont : *D. filaria*, *S. rufescens* et *M. capillaris*. En Allemagne, Ströse a trouvé *M. capillaris* dans 66 % des moutons abattus.

La strongylose exerce surtout ses ravages au printemps et en été dans les régions humides particulièrement sujettes à la rosée matinale et au brouillard ; les jeunes animaux font des lésions bronchiques, tandis que la pneumonie

frappe surtout les adultes. A la période d'état les symptômes sont ceux d'une bronchite aiguë avec accès de suffocation et expulsion au cours des quintes, de paquets de mucosités dans lesquelles on trouve les vers ou leurs embryons. La mort peut survenir au bout de deux à trois mois, par asphyxie ou par cachexie (amaigrissement, anémie). Le cancer consécutif s'observe précisément chez des animaux âgés ayant survécu assez longtemps à l'infestation. On a souvent observé de grandes épidémies meurtrières de strongylose, par exemple dans la région de Buenos-Ayres, de 1883 à 1886, les trois-quarts des moutons périrent. Dans certaines années au Maroc, environ la moitié. En dehors même des épidémies, on peut observer une infestation pulmonaire fréquente à symptomatologie fruste ou même silencieuse. Pour le cycle évolutif qu'il n'y a pas lieu d'envisager ici on se reportera aux études récentes de M^{me} VON LINDEN, de ZENNECK d'HUEBER en Allemagne, de MORGAN en Angleterre. On admet généralement que les œufs et les embryons peuvent être mis en liberté directement (jetage, expectoration) ou bien éliminés avec les excréments après avoir été avalés. Selon Richter, les œufs expectorés ne pourraient pas pousser plus loin leur développement et le séjour dans l'intestin (chaleur, humidité) serait nécessaire pour la croissance des embryons. La plupart des auteurs paraissent d'ailleurs admettre qu'au moment de l'infestation le passage des parasites de l'intestin dans les poumons s'effectuerait par voie sanguine. D'autre part il est probable que la localisation des parasites diffère suivant la variété des parasites envisagée : *Str. capillaris* se loge de préférence dans les alvéoles, les autres dans les grosses bronches où leurs larves atteignent la maturité.

Les caractères macroscopiques des lésions. — Outre les lésions banales de broncho-trachéite, on peut observer dans la trachée et les bronches, des parasites parfois très nombreux, isolés ou agglutinés : dans le poumon lui-même on

trouve : a) des tubercules gris-jaunâtre pouvant atteindre la dimension d'un pois faisant saillie sur la plèvre viscérale et correspondant de préférence à des parasites adultes plus ou moins enkystés.

b) Des placards superficiels sous-séreux d'étendus variable, grisâtres, plus ou moins indurés correspondant à des foyers de pneumonie ou de broncho-pneumonie et dans lesquels on peut rencontrer à la fois des adultes, des œufs et des embryons. Il existe d'autre part des lésions de splénisation et d'emphysème pulmonaire.

HISTOPATHOLOGIE

A. *Les lésions aiguës ou subaiguës* du type habituel sont de caractère assez banal : bronchite, pneumonie, plus souvent broncho-pneumonie. Noter toutefois les deux variétés cliniques suivantes : a) noduleuse ou pseudotuberculeuse, petits placards sous-pleuraux localisés au sommet ou sur les bords du poumon et respectant ordinairement les bases. On retrouve, soit à l'intérieur des placards, soit isolées, des zones caséifiées ou calcifiées ; b) lobulaire correspondant à l'obstruction des grosses bronches par des parasites adultes c) variété diffuse, pneumonie vitreuse exsudative de Bollinger dans laquelle les œufs et les embryons infiltrent par milliers le tissu pulmonaire. D'une façon générale, il semble que les réactions broncho-alvéolaires, quel que soit le parasite envisagé soient surtout marquées lorsque les embryons sont devenus libres (hémorragies interstitielles).

La description initiale donnée par Mc FADYEAN (1894) n'a rien perdu de son exactitude. Elle était accompagnée de deux planches (dont une en couleurs) et représentait la première étude méthodique des lésions. Nous laisserons de côté l'historique qu'elle apporte sur la partie parasitologique de la question et qui est des plus utiles pour ceux qu'elle intéresse spécialement. On y trouve rassemblées

les opinions et contributions successives de Williams, Cobbold, Leuckart, Brown, Curtice, Koch, Zurn. L'importance des études du professeur Railliet y est spécialement mise en évidence. On sait que l'éminent maître d'Alfort avait un des premiers soutenu la distinction des deux variétés de lésions : bronchite vermineuse produite surtout par *Dictyocaulus filaria*, et pneumonie alvéolaire due à *Synthetocaulus rufescens*. Ce dernier serait d'autre part l'agent exclusif, selon McFadyean des pseudo-tuberculoses vermineuses (A). L'auteur anglais décrit d'abord les lésions aiguës : infiltration intervalvéolaire avec des éléments lympho-conjonctifs et polynucléaires, desquamation et obstruction des petites bronches. Il ne donne d'ailleurs pas de mention spéciale aux phénomènes congestifs d'hyperémie vasculaire avec hémorragie auxquels certains auteurs attribuent une signification spéciale, comme on le verra plus loin dans les lésions de la Jaagziekte, il souligne que les œufs non segmentés se retrouvent surtout dans les parties relativement peu altérées du poumon, et presque exclusivement dans les alvéoles. Au contraire les jeunes embryons gagnent plus ou moins rapidement les bronches à l'intérieur desquelles s'achève leur évolution. Ainsi s'explique que les stades intermédiaires fassent défaut dans les alvéoles.

B. *Lésions chroniques.* — Ce sont les plus importantes pour notre étude. Indiquons immédiatement que leur transformation en néoplasme vrai n'a pas été envisagée par McFadyean. Il ne pouvait guère en être autrement tant que le fait capital démontré par Aynaud d'une métastase épithéliale dans les ganglions n'avait pas été observé. Mais il faut souligner que McFADYEAN, dans son premier mémoire de 1894 notait déjà l'aspect macroscopique spécial des lésions dans une série de cas étudiés par DIKES (*J. of. Comp. Pathol.*, t. I, p. 139) et que cet auteur avait soumis à son examen.

« Les lésions, écrit-il, y sont beaucoup plus marquées que dans les cas habituels. On y retrouve presque toujours une induration

étendue du poumon et parfois des blocs du volume du poing, à la périphérie, la pleurite fibreuse est fréquente, ces zones dures renferment souvent des cavités à contenu séro-purulent. Histologiquement les dispositions (fig. 2 de la pl. 4 de son mémoire) sont tellement différentes de la structure normale du poumon, qu'elles pourraient tromper les histologistes les plus expérimentés. La paroi alvéolaire modifiée est constituée d'éléments cubiques, le revêtement bronchique proprement dit d'éléments cylindriques allongés à dispositions papillifères rappelant les aspects des canaux biliaires dans le foie du lapin au cours de la coccidiose. » McFadyean souligne les analogies de cette prolifération réactionnelle avec celle qui s'observe dans les lésions hérédo-syphilitiques du poumon humain. Son premier mémoire s'achève sur une description détaillée de la pseudo-tuberculose vermineuse que nous laisserons de côté parce qu'elle n'entre pas dans le cadre de notre étude.

Vingt-six ans plus tard (1920), McFadyean revient sur la question dans un second mémoire. Il note le caractère plutôt banal des premiers stades de la pneumonie vermineuse qui montrent, dit-il, le mélange habituel d'éléments alvéolaires desquamés et de leucocytes polynucléaires. L'une ou l'autre des deux variétés pouvant prédominer dans certains cas. On observe parfois des cavités alvéolaires plus ou moins remplies d'éléments desquamés, aucune cellule ne restant attachée à la cloison fibreuse (fait également souligné par Aynaud et Peyron). A des stades plus avancés McFadyean voit apparaître les cavités à revêtement continu plus ou moins papillifère décrites dans son premier mémoire et pour lesquelles il donne une série de figures. Selon Peyron les figures 3, 4, 7 et 8 peuvent représenter des néoformations de l'alvéole ou du canal alvéolaire proprement dit, mais les figures 5 et 6 correspondraient plutôt à celles des petites et moyennes bronches. L'auteur anglais reconnaît l'apparence adénomateuses de ces microkystes, mais conteste néanmoins qu'il s'agisse d'un processus néoplasique *car il est évident, dit-il qu'ils proviennent de la transformation des alvéoles et*

nullement de structures néoformées. Il souligne toutefois, ce qui montre bien l'exactitude de sa description, les modifications caractéristiques du stroma dans ces nodules microkystiques : cloisons fibreuses épaissies et par places apparences myxoïdes ou étoilées. Il reconnaît que ces modifications sur lesquelles nous reviendrons plus loin ne s'observent pas dans les scléroses habituelles de l'organe et se retrouvent exclusivement dans les zones d'apparence néoplasique.

Les études de l'Institut de Pathologie vétérinaire de Leipzig

C'est à un auteur allemand, Eber, que revient le mérite d'avoir attiré le premier l'attention à deux reprises (1891-1899), sur les nodules multiples d'apparence adénomateuse, du poumon du mouton. Il leur assignait comme origine probable une irritation chronique ou l'action d'un parasite. NIEBERLE (1924), trouvant dans la strongylose des modifications analogues les attribua plus nettement au parasitisme. Plus récemment (1929), Pallaske a repris la question dans une importante étude accompagnée de nombreuses micro-photos. Il indique que son matériel étendu a permis d'étudier tous les stades des réactions provoquées par le parasite et il reconnaît, dans les lésions du début, trois types : 1^o petits nodules ; 2^o gros nodules, 3^o inflammation diffuse. Ils peuvent coexister dans le même poumon, les deux derniers étant les plus intéressants. Il souligne l'hypertrophie considérable et précoce de la musculature lisse autour des bronchioles et des alvéoles. Cette modification liée soit à l'action irritative ou toxique du parasite, soit à l'inflammation sous-jacente et à la gêne fonctionnelle de la respiration, est parfois très marquée (l'assise musculaire pouvant atteindre 5 fois l'épaisseur normale). Il décrit minutieusement certaines images traduisant le début de la prolifération alvéolaire, en particulier les

hernies ou épaississements localisées de cellules polyédriques (qu'on retrouve également dans la description et les microphotos de COWDRY relatives à la *Jaagziekte*). Cette hypertrophie de l'assise musculaire pourrait à elle seule étouffer les alvéoles. A un stade plus avancé, outre ces proliférations alvéolaires, PALLASKE, contrairement à McFADYEAN, assigne une importance peut-être plus grande à la prolifération des moyennes et petites bronches ; elle engendrerait les microkystes à revêtement cylindrique. Il insiste sur l'association dans un même foyer, des deux variétés de microkystes alvéolaires et bronchiques. Il considère comme très rares les microkystes à épithélium pavimenteux uni ou pluristratié, et il restreindrait volontiers l'importance des phénomènes de métaplasie, dont un autre auteur allemand (HAUSSERMANN, Thèse inaugurale, Leipzig 1928) développe au contraire l'importance. Il note en terminant que ces formations adénomateuses ont été depuis longtemps observées chez l'homme à la suite des pneumonies chroniques prolongées. En particulier par FRIEDLAENDER, par LOSCHKE (dans 3 cas d'intoxication par les nitrites) et plus récemment par une série d'auteurs (ADELHEIM, GROLL, MILLER) chez des sujets porteurs de lésions chroniques dues aux gaz de guerre.

Les études d'Aynaud, Peyron et Falchetti (fig. 9 à 16)

Nous nous bornerons, pour rester dans le cadre de cette revue critique, à en exposer brièvement les principales conclusions. On se reportera pour plus de précisions à l'exposé détaillé qui est destiné à être prochainement apporté par ces auteurs.

Le matériel d'étude utilisé provient ici de deux sources : a) celui prélevé par Aynaud depuis 1926, au cours de ses recherches sur les

troupeaux de la région de Chartres : animaux ayant survécu à la strongylose et autopsiés lorsqu'ils étaient arrivés à un état cachectique. Ainsi ont été retenus 5 cas à peu près identiques par l'appar-

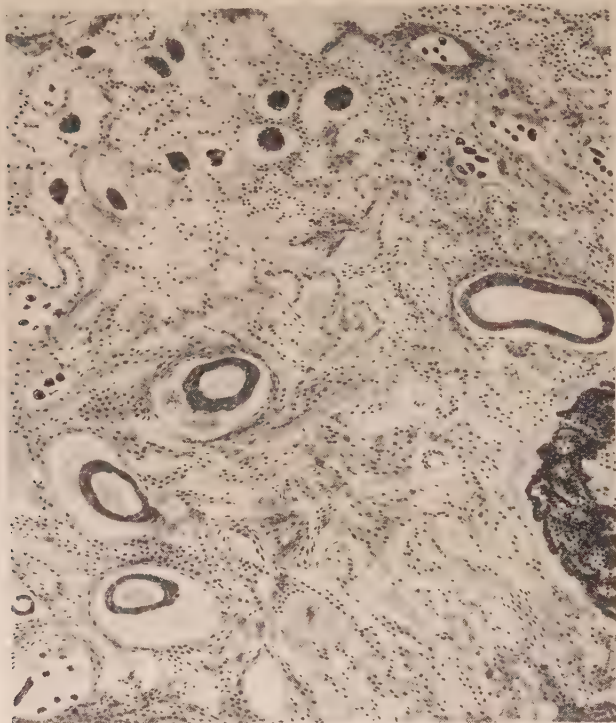


Fig. 9. — Communiquée par PEYRON ET FALCHETTI. Pneumonie scléro-caséuse. Cas du laboratoire de recherches vétérinaires d'Alfort. Nodule sous-pleural, présence de strongles dans les alvéoles pulmonaires. Au milieu quatre parasites, à l'intérieur de cavités bronchiques. En haut, vers l'angle supérieur gauche cavités alvéolaires renfermant des œufs (petites sphères foncées) dans l'angle supérieur droit et sur le côté gauche, petits embryons isolés dans les alvéoles.

rence adénomateuse des lésions et dont un cependant, le 4^e, a montré des métastases microscopiques dans les ganglions médiastinaux et une autre volumineuse dans le tissu sous-cutané de la région lombaire. La prolifération pulmonaire dans ce dernier cas ne paraît d'ailleurs pas histologiquement plus maligne que dans les autres.

b) On en a rapproché une seconde série de documents provenant

du laboratoire de recherches vétérinaires d'Alfort où ils avaient été réunis à l'occasion des recherches poursuivies sur les broncho-

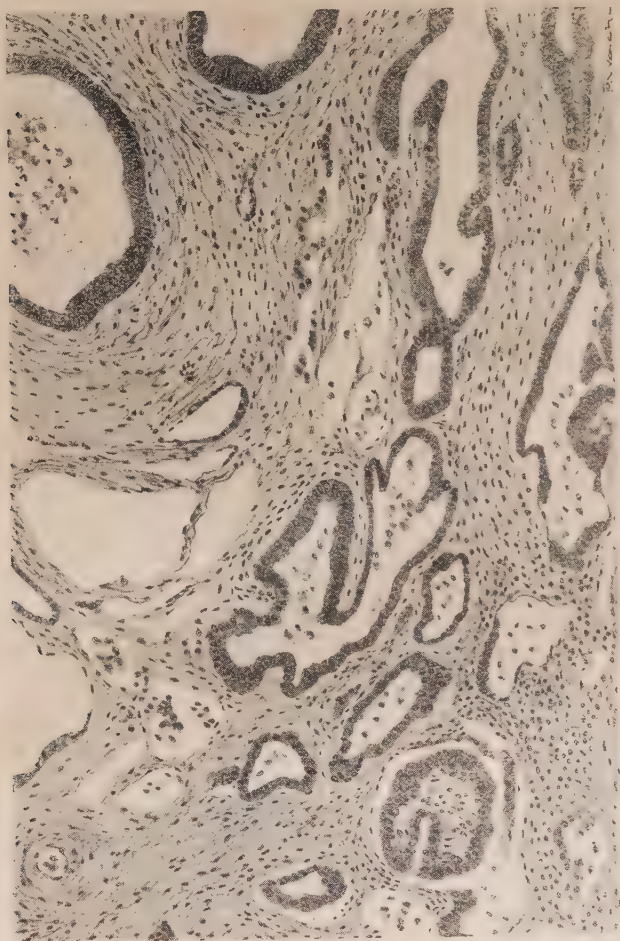


Fig. 10. — Communiquée par AYNAUD ET PEYRON. Représente dans un des cas initiaux d'Aynaud une néoformation d'origine bronchique avec stroma-réaction de type fibreux ; stade intermédiaire entre la régénération pathologique et l'adénome.

pneumonies et la pneumonie scléro-caséeuse du mouton. Cette série comprend 22 cas sur lesquels 13 présentent de simples lésions inflammatoires su-aiguës. Les neuf autres se rattacheraient en

majorité à la pneumonie scléro-caséuse dont l'agent pathogène et l'unité étiologique toujours discutés, font précisément l'objet de recherches du professeur Carré et de ses collaborateurs, en parti-



Fig. 11. — Même cas. Nodule paillifère d'origine bronchique, dispositions identiques à celles décrites comme cystadénome bénin dans la strongylose par Eber et Pallaske, ainsi qu'à celle de la Jaagziekte de l'Afrique du Sud.

culier Falchetti. C'est seulement pour l'interprétation des néomations broncho-alvéolaires que cette série de pièces d'Alfort a été étudiée au laboratoire d'A. Peyron à l'Institut Pasteur.

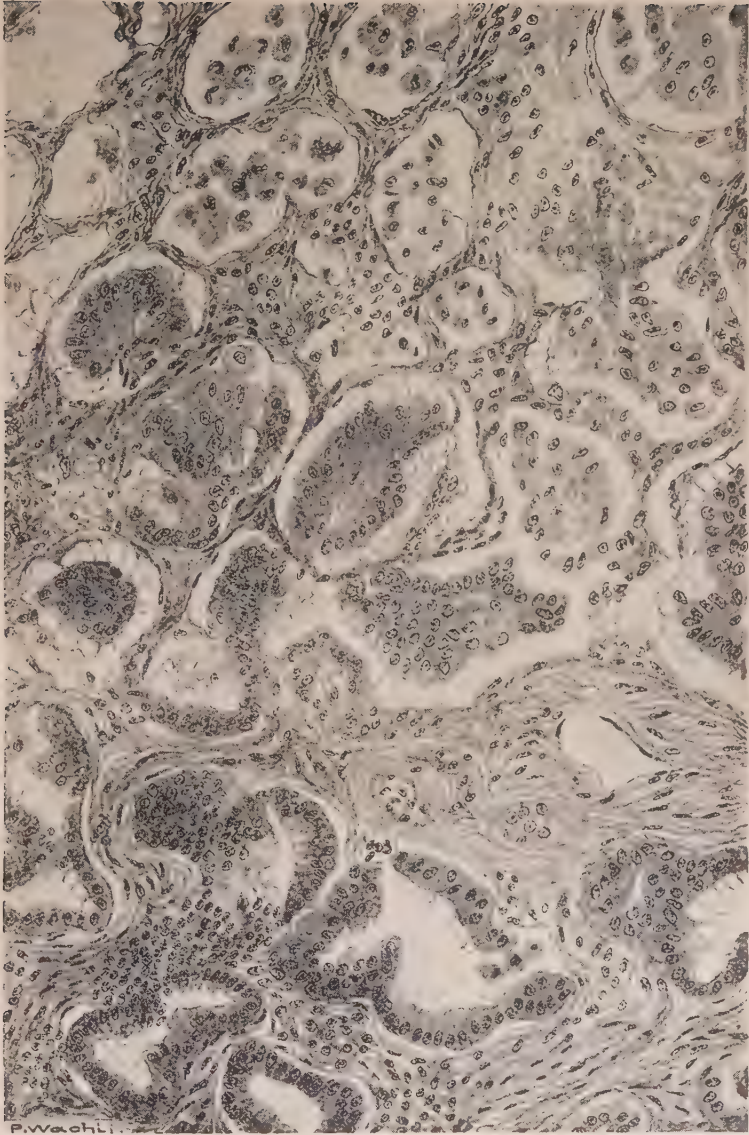


Fig. 12. — Communiquée par AAYNAUD ET PEYRON. Tumeur du poumon greffée sur strongylose ancienne. Vue d'ensemble dans un des cas initiaux d'Aynaud d'une zone où la prolifération est d'origine exclusivement bronchique. Les alvéoles en bas et à droite) montrent un simple processus de desquamation avec par places infiltration d'éléments lympho-conjonctifs.

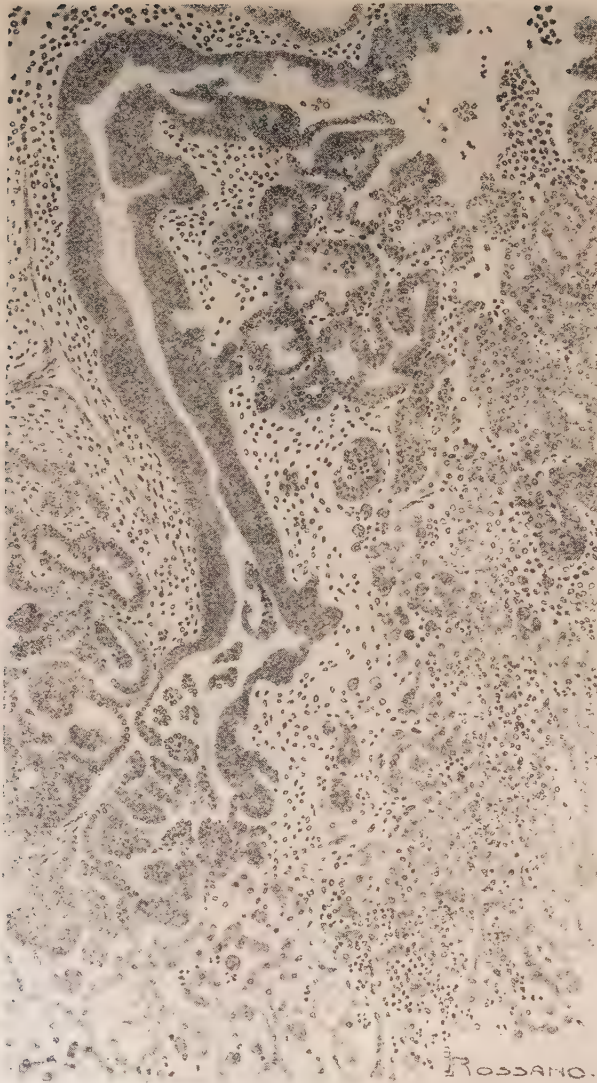


Fig. 13. — D'après un des cas d'Aynaud. En haut et au milieu prolifération issue presque exclusivement des bronches ; en bas alvéoles avec cellules desquamées.

Nous nous bornerons à indiquer que la sclérose et la caséification (caractères fondamentaux associés ici dans la



Fig. 14. — Autre cas. En haut et au milieu, prolifération microkystique d'origine bronchique ; en bas alvéoles pulmonaires montrant une simple desquamation des cellules du revêtement.

dénomination) y sont en réalité très variables suivant les cas : l'un ou l'autre pouvant même faire défaut. Dans cette forme on trouve au début des nodules miliaires sous-pleuraux

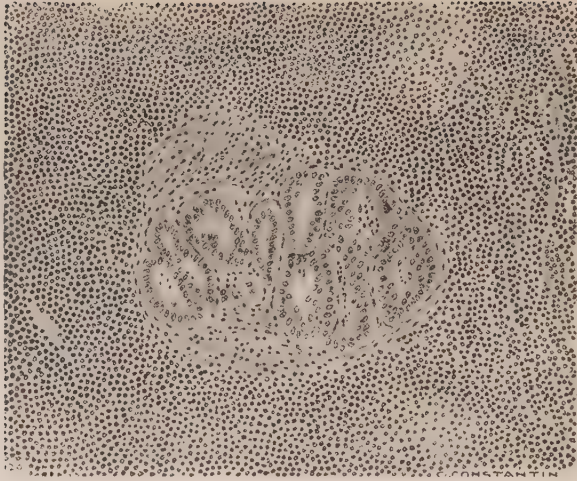


Fig. 15. — Même cas que dans la figure 12. Métastase dans un ganglion lymphatique du médiastin, aspect glanduliforme.

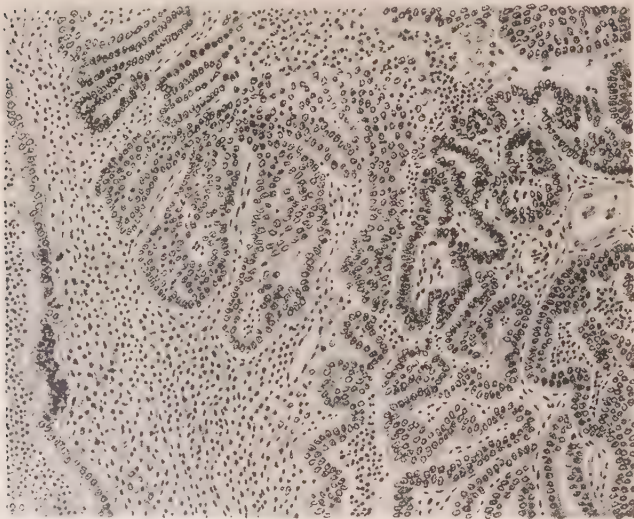


Fig. 16. — Même cas que dans la figure 12. Nodule métastatique sous-cutané de la région lombaire, épithéliome kystique papillifère.

d'aspect grisâtre réunis en foyers intéressant les lobes cardiaques et postérieurs. Au stade terminal on observe des zones indurées plus étendues et plus confluentes, d'aspect lardacé. Sans vouloir empiéter sur les conclusions à venir des études en cours au centre d'Alfort, nous nous bornons à indiquer que dans cette série de 9 cas la régénération épithéliale offre un caractère pathologique particulièrement accentué. On y trouve tantôt disposés en foyers distincts, tantôt diffus, une néoformation épithéliale d'apparence adénomateuse plus ou moins identique à celles décrites par EBER, NIEDERLE et PALLASKE. Suivant la loi générale bien connue des régénérations précancéreuses ou cancéreuses, la culture épithéliale offre un type d'autant plus pur que les lésions inflammatoires initiales sont plus anciennes et en voie de disparition.

Tels sont, rapidement esquissés les caractères distinctifs des deux séries de documents d'origine différente que nous avons pu étudier au laboratoire d'A. Peyron. Soulignons immédiatement que les parasites disparaissent progressivement aux stades avancés. Ainsi par exemple dans la série d'Alfort sur 13 des animaux à lésions subaiguës ils ont été retrouvés chez 10 (5 fois dans les bronches et 5 fois dans la caillette).

Sur les 9 lésions chroniques plus anciennes un animal seulement les montrait. Dans la série d'Aynaud, sur les 4 cas spécialement étudiés et retenus, en raison du caractère néoplasique des lésions, on les retrouve seulement dans les deux paraissant les plus récents.

L'étude anatomo-pathologique des deux séries de poumons d'Aynaud et d'Alfort (qu'il ne saurait être question d'apporter ici en détail) a conduit Peyron et ses collaborateurs aux conclusions suivantes ;

1^o Ils ont constaté comme les auteurs allemands l'hyperplasie des fibres musculaires de l'armature bronchique.

2^o Ils soulignent la discordance fréquente entre les points

occupés par les parasites et la situation des foyers inflammatoires dans les lésions aiguës ou subaiguës. Le fait tient sans doute à la migration des parasites, mais il pourrait également être invoqué en faveur de la conception de Borrel qui dans son hypothèse sur les virus cancérigènes considère que le séjour temporaire ou même le simple passage d'un parasite suffit à provoquer l'inoculation et les réactions cellulaires consécutives. Dans les foyers anciens présentant des nodules de prolifération épithéliale plus ou moins avancés la disparition des parasites peut s'expliquer à la fois par les conditions défavorables à leur trophisme résultant de la sclérose et de l'obstruction des vaisseaux et par les sécrétions toxiques accumulées dans les microkystes bronchiques.

3^o La métaplasie pavimenteuse épidermoïde est plutôt rare comparativement à ce qu'on observe dans les poumons humains, par exemple à la suite de la grippe.

4^o. La néoformation des moyennes et petites bronches serait beaucoup plus importante, du moins dans les proliférations tardives, que celle du revêtement alvéolaire.

Peyron pense qu'une partie des proliférations décrites par les auteurs tant américains que sud-africains seraient en réalité issues plutôt de la zone précédant l'alvéole, c'est-à-dire du canal alvéolaire. Toutefois, on ne saurait contester la réalité des modifications du revêtement alvéolaire lui-même, en particulier dans un des cas d'Aynaud où la symphyse pleurale était particulièrement épaisse, on voit l'alvéolite sous-pleurale donner des épithéliums cubiques en des points où l'on ne pourrait envisager la présence d'un bronche ni même le glissement de l'épithélium bronchique dans le canal alvéolaire. Mais d'une façon générale, des images ne paraissent pas correspondre à une prolifération aussi marquée que celle des moyennes et petites bronches et qui est particulièrement nette sur nos figures communiquées par Aynaud et Peyron.

5^o. Bornons-nous à noter sans pouvoir le développer

comme il conviendrait, l'intérêt de ces dispositions pour le problème discuté de l'origine réticulo-endothéliale ou épithéliale du revêtement alvéolaire. On sait que la première opinion est soutenue par divers auteurs, Maximow, Lang, Haagen, Bratiano, dont les études sont pour la plupart consécutives à celles du Pr Policard de Lyon.

Ce dernier souligne les particularités morphologiques et surtout physiologiques qui seraient en faveur de la nature histiocytaire : ressemblance du chondriome avec celui des histiocytes ; fixation (lipopexie) et phagocytose (lipodiurèse) des graisses, aptitudes macrophagiques diverses, etc... différence entre les cultures de poumon embryonnaire (dispositions épithéliales, aptitudes fibrinolytique) et celle du parenchyme adulte, (éléments d'aspect mésenchymateux à prolifération rapide, sans fibrinolyse).

La question s'est compliquée car certains auteurs, Foot, Perman attribuent les réactions macrophagiques et histiocytaires à des cellules interalvéolaires ou septales (d'origine conjonctive selon les uns ou endothélio-vasculaires selon d'autres), qui seraient situées à la périphérie du revêtement alvéolaire. Bouin donne dans son traité d'Histologie de belles figures en couleurs d'après les préparations de Bratiano. Elles montrent les images phagocytaires et la migration à travers les parois alvéolaires des histiocytes mobiles. Huguenin inclinerait à admettre ses liens avec le S. R. E. général : les cellules qui bordent l'alvéole pulmonaire nous apparaissent trop particulières, dit-il, pour qu'on puisse les assimiler à un épithélium. (*Ann. d'Anat. Path.* décembre 1929) ; mais il ne se prononce pas nettement. Parmi les auteurs américains, partisans de l'origine mésenchymateuse ou histiocytaire citons surtout FRIED, ROSE (*Arch. of Pathology*, 1928). GARDNER et SMITH. (*Americ. journal of Pathology*, 1927). Le point faible de l'interprétation de Policard est qu'on voit pas disparaître nettement, à la fin de la période fœtale, ou à la naissance, ce revêtement épithélial qui théoriquement devrait faire place à la membrane réticulo-endothéliale. En France Guieysse-Pélissier soutient au contraire la nature épithéliale et le rôle phagocytaire du revêtement alvéolaire. Divers auteurs italiens viennent de reprendre l'étude embryologique et expérimentale

de cette question difficile. CHIODI, TESTA, BUSINCO et GIUNTI admettent la nature réticulo-endothéliale. Au contraire BOATTINI (*Arch. Ital. di Anat. patol.* déc. 1931), défend le caractère épithélial du revêtement et de ses réactions pathologiques. Chez des lapins ayant subi des injections diverses de colorants vitaux il a suivi la régénération après résection pulmonaire plus ou moins étendue. Il observe la fonction, granulopexique dans les formations à cellules cubiques issues des alvéoles. Plus récemment encore COSTANTINI (*Même Revue*) a expérimenté sur des cobayes injectés au bleu trypan, sur lesquels on pratiquait des lésions aseptiques. Il vérifie également l'origine épithéliale des microkystes de régénération mais sans granulopexie.

Quoiqu'il en soit cette notion du dualisme embryologique et histo-physiologique du revêtement pulmonaire ne devait pas tarder à être appliquée à l'histopathologie des tumeurs, divers auteurs croient que les néoformations alvéolaires (généralement contestées ou de faible importance d'après la plupart des Études) présenteraient les caractères distinctifs suivants : *polymorphisme des éléments néoplasiques, (cellules rondes, incurvées ou allongées en grain d'avoine) enclaves intra-cellulaires nombreuses ou spéciales, absence ou pauvreté du stroma, radiosensibilité, tendance aux épanchements pleuraux et à la généralisation par voie sanguine dans des organes éloignés*. Cette conception de l'histiocytome du poumon a été soutenue en France par BRONNAMOUR et DOUBROW et développée dans la thèse lyonnaise de leur élève PILOT, (1927). Et une partie des cas autrefois décrits comme sarcomes du poumon pourraient être rattachés à ce type. Les tumeurs d'origine bronchique auraient au contraire pour caractères l'absence d'enclaves cellulaires et de dispositions phagocytaires, l'abondance plus ou moins marquée du stroma, les épanchements pleuraux, la propagation par les voies lymphatiques. Pilot en décrit trois variétés :

- a) Les épithéliomas à cellules cubiques.
- b) Les épithéliomas à parois parakératosiques.

c) Les épithéliomas à cellules mucipares.

Nous reviendront plus loin, au chapitre VII sur la classification.

Bornons-nous à indiquer qu'après l'étude minutieuse des poumons des 30 moutons porteurs de lésions à des stades très divers, Aynaud, Peyron et Falchetti ont pu constater le passage fréquent du revêtement alvéolaire au type épithélial cubique, en particulier dans les zones où les sacs alvéolaires sont adossés à des travées fibreuses épaissies, (par exemple symphyse pleurale) qui les immobilisent ou les investissent. Cette dédifférenciation vers le type fœtal pourrait donc être d'origine exclusivement mécanique.

6° Le fait que les auteurs de Leipzig n'aient pas rencontré de prolifération maligne s'explique facilement par la rareté des métastases vérifiées histologiquement ; **l'impression est toujours celle de microkystes purement adénomateux.** On ne retrouve pas les amas cellulaires pleins caractéristiques du stade carcinomateux ultime (auquel les auteurs allemands attachent généralement comme on le sait une importance particulière), alors qu'au contraire on observe la série complète des formes intermédiaires entre le bourgeonnement simple des bronches, les microkystes adénomateux isolés ou réguliers, et les foyers d'adénomes papillifères. La question se pose de la même façon pour les épithéliomes hépatiques provenant des voies biliaires bien connus chez le chien et le chat, et dont les études fondamentales de Hoogland à l'Institut vétérinaire d'Utrecht ont démontré à la fois l'évolution maligne et l'origine parasitaire distomienne. C'est parce qu'Hoogland a pu mettre ici en évidence des petites métastases purement microscopiques dans certains cas (en particulier dans les poumons) qu'il a établi la nature maligne de ces néoplasies issues des canaux biliaires et qui jusqu'à lui avaient été souvent considérées à tort comme des adénomes. De même on peut chez le mouton avoir des épithéliomes du poumon gardant

jusque dans leurs métastases le type microkystique glanduliforme et ne présentant pas la moindre image de carcinome.

7° Peyron attache une grande importance dans l'interprétation des lésions pulmonaires primitives à la stromaréaction de type fibreux qu'on voit apparaître dans certains nodules d'apparence adénomateuse mais en voie d'extension. *Bien différente selon lui de la fibrose cicatricielle* elle coïnciderait avec la transformation maligne des lésions et offrirait dans certains cas une architecture étoilée ou myxoïde.

8° En faveur de la nature maligne des lésions (que leur apparence adénomateuse pourrait faire méconnaître) on peut invoquer la destruction progressive dans les nodules avancés, des divers éléments de l'armature bronchique y compris le cartilage. A noter enfin que la dissémination de petits amas infiltrants de type carcinomateux (qui d'une façon générale reste exceptionnelle) s'observe cependant dans le parenchyme au niveau des petits nodules ganglionnaires annexés aux bronches.

CHAPITRE IV

LA JAAGZIEKTE DE L'AFRIQUE DU SUD (fig. 17)

Ce terme spécial dérivé de deux mots allemands *jaag* (conduire) et *Ziekte* (maladie), désigne une lésion pulmonaire observée sur les moutons de l'Afrique du Sud et dont les premiers symptômes se manifestent généralement à la suite de déplacements prolongés des troupeaux.

ÉTIOLOGIE.

L'opinion générale est depuis longtemps en faveur de son origine infectieuse mais les données précises restent rares ou incomplètes ou même font défaut sur certains points. ROBERTSON avait cru découvrir sur des frottis des parasites spécifiques sous forme de corps encroissant à extrémité arrondie pouvant faire songer à ceux du paludisme. Cette interprétation a été définitivement écartée par les études ultérieures, en particulier celles de MITCHELL qui envisage plutôt le rôle d'un virus mais en reconnaissant que la démonstration expérimentale en reste impossible. Cet auteur n'a pas réussi à transmettre l'infection aux animaux sains à l'aide de fragments de poumons ou de sang, soit par ingestion, soit par inhalation. Les vétérinaires de l'Afrique du Sud, en particulier THEILER, avaient observé chez le cheval une affection analogue à la Jaagziekte et provoquée, semblait-il, par l'ingestion d'herbes toxiques. Mais les mesures prophylactiques l'ont fait disparaître rapidement sans qu'on puisse élucider définitivement son mécanisme. D'autre part,

les données aujourd'hui acquises sur certaines affections issues d'intoxications alimentaires, par exemple les affections pellagrogènes des animaux à caractère intermittent ou paroxystique ne permettent guère d'envisager une intoxication comme point de départ de la Jaagziekte.

ÉVOLUTION CLINIQUE.

La symptomatologie est surtout faite de dyspnée avec toux et écoulement mucoïde par le nez, perte de l'appétit. Secondairement on note l'amaigrissement, l'asthénie, la fièvre fait défaut, peu ou pas de fièvre. L'affection se distingue de la lymphadénite caséeuse par la prédominance des troubles respiratoires.

Ainsi définie l'affection avait été considérée jusqu'à ces dernières années comme spéciale à l'Afrique du Sud. Les études américaines récentes (Cowdry et Marsh, 1926) viennent d'en rapprocher la pneumonie chronique des troupeaux du Montana (Montagnes Rocheuses). Nous empruntons au tableau comparatif détaillé donné par eux les principaux caractères distinctifs qui sont les suivants :

Mortalité annuelle un peu plus forte dans le Montana (2 % au lieu d'1, 6), agneaux parfois frappés, moutons des fermes ordinairement épargnés (alors que la Jaagziekte les frappe bien qu'à un degré moindre que ceux des pâturages). On ne retrouve pas le rôle favorisant à la haute température ni un degré de contagiosité aussi marqué que dans la Jaagziekte, les écoulements purulents sont moins marqués ; on a isolé des lésions pulmonaires deux bactéries assez constantes pour qu'on ait pu envisager leur rôle pathogène, ce qui n'est pas le cas dans la Jaagziekte. Les inoculations intratrachéales de fausses membranes parfois positives dans le Montana, sont restées négatives en Afrique. Enfin Cowdry et Marsh ne retrouvent pas dans le Montana les petites lésions interstitielles intervalvéolaires (hypérémie, nodules lympho et macrophagiques) qui leur ont paru caractéristiques des lésions africaines.

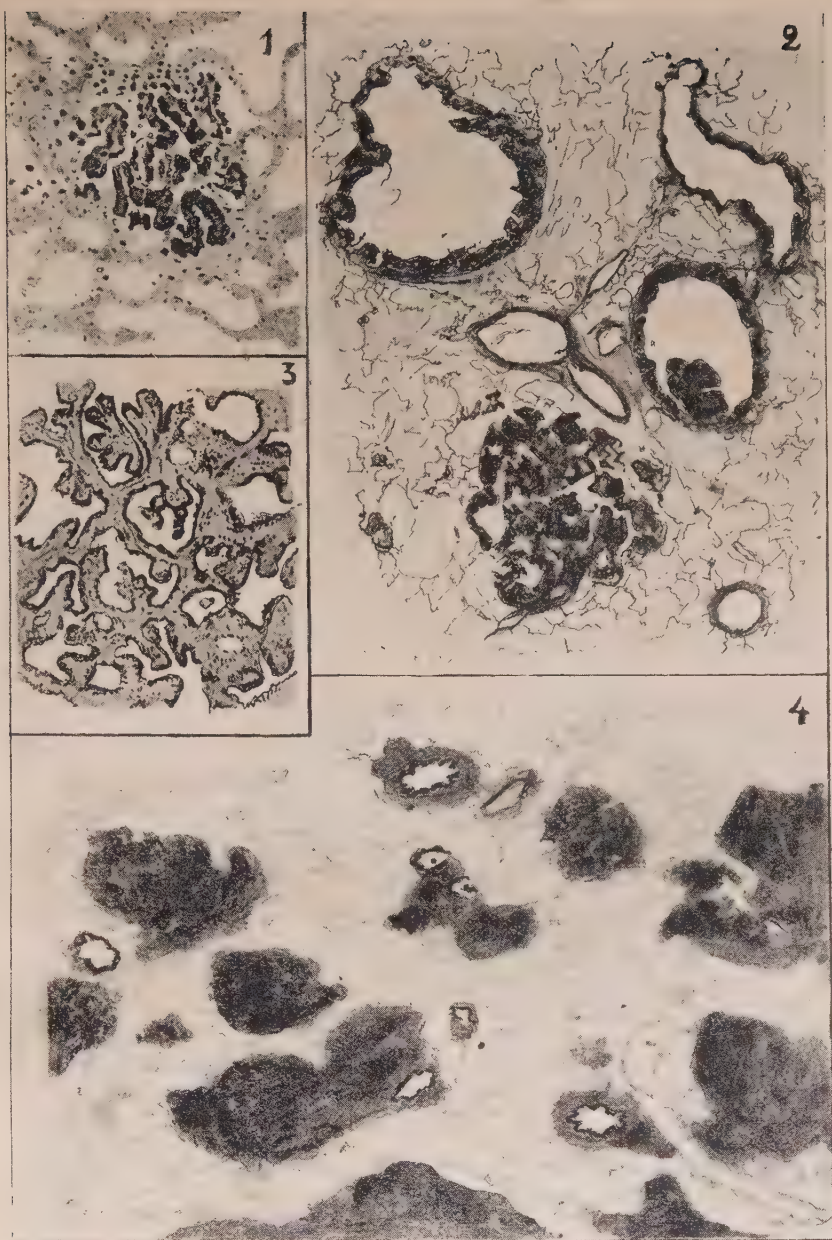


Fig. 17. — Empruntée à l'article de de Kock sur la Jaagziekte. En 1 foyer isolé lésion précoce ; en 2 apparence papillifère de la prolifération bronchique, plusieurs foyers sont ici juxtaposés dont les trois d'en haut correspondent aux grandes et moyennes bronches et l'inférieur aux bronchioles ou aux alvéoles.

En 3 foyer étendu, prolifération papillifère, intégrité complète des tissus pulmonaires voisins.

En 4 Jaagziekte à foyers confluents multiples, apparence papillifère, lésions minimales dans les parties voisines du poumon qui sont en clair ; certains foyers sont situés au voisinage des grosses bronches.

HISTOPATHOLOGIE GÉNÉRALE.

Les lésions pulmonaires, sont variables suivant le stade auquel les animaux sont sacrifiés mais il règne de grandes divergences sur lesquelles on va revenir à la fin du chapitre. Bornons-nous à indiquer ici que deux interprétations sont ici en présence.

Selon les uns il y aurait dès le début des lésions histologiquement constantes (mais cliniquement silencieuses ou latentes dans une partie des cas) et de caractère plutôt banal, telles que l'hypérémie, la congestion et même la rupture des capillaires interalvéolaires, l'existence de petits foyers lymphocytaires et macrophagiques constituant parfois les follicules lymphoïdes assez volumineux. Dans une seconde phase beaucoup plus tardive ces lésions s'effaceraient plus ou moins complètement pour faire place à une prolifération diffuse ou en foyers d'origine bronchoalvéolaire offrant les apparences d'une néoplasie épithéliale bénigne ou maligne sur la signification de laquelle les auteurs sud-africains sont en désaccord. Les études des auteurs américains Cowdry et Marsh, envoyés en mission dans l'Afrique du Sud ont accordé aux lésions banales du premier stade une importance et une constance qui sont au contraire contestées par plusieurs biologistes vétérinaires du Transvaal de l'Afrique du Sud. Ces derniers et en particulier de Kock considèrent comme vraiment spécifique, ou comme seule caractéristique, la prolifération épithéliale néoplasiforme ; l'affection prendrait ainsi d'emblée le caractère d'une néoplasie vraie, conclusion qui n'apparaissait pas aussi nettement dans les études de Cowdry. On conçoit donc l'intérêt de ces études de de Kock par comparaison avec celles d'Aynaud, Peyron et Falchetti sur les lésions observées en France. Mais le rôle des parasites, reconnu par ces derniers, n'a pu être retrouvé malgré des recherches attentives ni par Cowdry ni par de Kock.

Ces divergences sur l'évolution et la signification des lésions ne sauraient surprendre dans l'hypothèse de lésions d'une étiologie dissemblable. Mais même dans le cas d'une

conception uniciste de ces affections diverses, elles pourraient peut-être s'expliquer par les incertitudes relatives à la durée de la période d'incubation et des premiers stades et déjà il semble établi par de Kock que Cowdry et Marsh auraient inclus à tort dans leurs séries des animaux présumés à tort atteints de Jaagziekte.

ÉPIDÉMIOLOGIE.

C'est seulement en 1893 qu'on soupçonna en Afrique du Sud les caractères spéciaux de l'affection. On reconnut bien vite sa prédilection pour certaines zones des provinces du Cap, de l'Orange, du Transvaal et au contraire l'immunité complète des régions plus humides du Natal. Son apparition ne paraît liée ni à la nature des pâturages sur lesquels sont parqués les troupeaux, ni à la qualité des eaux. Mitchell souligne que la mortalité est maxima dans les années humides, que la léthalité est également plus considérable pendant la saison des pluies. Il n'y a aucune différence suivant la race ou le sexe. Par contre l'âge intervient, les animaux sont frappés de préférence après la 3^e année, les agneaux restant ordinairement indemnes. La mortalité dans les zones contaminées serait en moyenne de 1,6 % annuellement (Mitchell) et sans grande variation d'une année à l'autre. Les cas paraissent de façon assez isolée, l'infection reste donc assez sporadique. On n'a jamais observé de contagion massive dans les élevages même dans les années où l'affection fut particulièrement meurtrière (1911-12). Mais si l'extension reste ainsi plutôt limitée et lente, la contagiosité n'en est pas moins formelle, l'introduction d'un animal malade paraissant contaminer à coup sûr les écuries et pour une période très longue ; les éleveurs connaissent bien ce fait et préfèrent sacrifier immédiatement les animaux provenant d'une région frappée. Ils ont reconnu que l'affection a un début insidieux et se transmet rapidement avant que l'animal porteur ait présenté des symptômes caractéristiques. Selon Mitchell les premières lésions apparaîtraient de 3 à 5 jours après le premier contact ; cette opinion ne paraît pas être celle de de Kock si l'on en juge du moins par les réserves qu'il fait sur les stades de début.

Discussion sur l'origine et la nature des lésions

Nous allons envisager successivement les conclusions de Cowdry et Marsh et celles plus récentes de Kock. Elles conduisent en effet à une conception différente sur la nature de l'affection.

1^o DESCRIPTIONS DONNÉE PAR COWDRY ET MARSH.

1^o *Lésions du début.* — Ils insistent, comme l'avait fait avant eux Mitchell sur l'importance des foyers congestifs et hémorragiques dans le tissu inter-alvéolaire et décrivent en outre des foyers lymphocytaires ou macrophagiques constitués par les lymphocytes ainsi que par les grands mononucléaires, décrits en histo-pathologie sous les noms divers (macrophages de Metchnikoff, polyblastes de Maximow, leucocytes endothéliaux de Mallory). Il existe en outre quelques polynucléaires et de plus rares éosinophiles. Ces nodules sont distincts des foyers péribronchiques plus volumineux qui peuvent d'ailleurs les accompagner.

2^o *Agents infectieux.* — On trouve assez souvent dans la Jaagziekte diverses bactéries de caractère plutôt banal. Par contre la pneumonie du Montana montre un bacille bactéroïde dont l'inoculation intratrachéale a permis à Marsh de reproduire expérimentalement les lésions.

3^o *Contenu des alvéoles.* — Il est constitué surtout par les grands mononucléaires précédemment signalés et qui présentent ici quelques modifications liées à leur action phagocytaire (sur ce point il n'y a aucune différence entre la Jaagziekte et la Montana : dans l'une et l'autre l'infiltration des polynucléaires n'étant vraiment marquée qu'à la fin lorsqu'apparaît la pneumonie terminale. Bien entendu aux éléments précédents s'associent les cellules alvéolaires desquamées). Les auteurs américains discutant à ce propos les hypothèses

contradictaires sur l'origine et la nature des éléments contenus dans les alvéoles considèrent qu'on peut distinguer les éléments de la paroi alvéolaire et les grands mononucléaires par les caractères suivants : ces derniers montrent des noyaux réniformes au lieu de sphériques, le centrosome apparaît dans la concavité après hématoxyline au fer, il est en position centrale et jamais périphérique avec traînées de cytoplasme radiaire autour de lui. Dans le cytoplasme, mitochondries filamenteuses et grasses font défaut dans les éléments alvéolaires normaux, enfin l'accumulation énorme parfois des grands mononucléaires est favorable à leur hypothèse de leur origine sanguine plutôt qu'alvéolaire. Enfin *idem* apparences phagocytaires. A noter aux stades avancés de la prolifération épithéliale la diminution des grands mononucléaires peut-être liée à la fibrose concomitante qui arrête ou diminue la circulation sanguine et qui serait plus difficile à expliquer dans l'hypothèse de l'origine épithéliale de ces macrophages.

(4) *Néoformation épithéliale des stades avancés.* — Les premières études sud-africaines, en particulier celles de Theiler avaient souligné leur grande importance. [Toutefois Mitchell sur ses 15 cas note leur absence dans deux et ne signale pas leur présence dans trois autres]. Cowdry et Marsh n'envisagent pas l'hypothèse d'une véritable tumeur surtout maligne et soulignent l'absence de métastases (sur ce point leur opinion est analogue à celle d'Eber et de Pallaske pour les lésions de la strongylose).

Selon Cowdry et Marsh la prolifération provient ordinairement de l'épithélium alvéolaire, [en particulier parce que, sur coupes sériées les foyers leur ont paru sans connexions avec le revêtement des bronchioles]. Mais ils reconnaissent toutefois la prolifération de ce dernier. Ces foyers adénomateux montrent des revêtements cubo-cylindriques rappelant parfois, disent-ils ceux d'un adénome mammaire ou encore l'hypertrophie mammaire de la lactation. Ils se bornent à signaler que parfois dans ces tumeurs anciennes, les apparences deviennent atypiques. Dans l'ensemble la proliféra-

tion parfois serait plus marquée dans les lésions africaines, que dans la maladie du Montana, **mais dans aucun des deux cas il n'y a de métastases**. Ils notent l'existence aux stades avancés d'une fibrose alvéolaire donnant parfois des blocs étendus, ou encore des zones myxomateuses, mais ils ne mentionnent pas l'importance que présente cette modification. [Au contraire Aynaud, Peyron et Falchetti considèrent que l'apparition de néo-stroma parallèlement au développement de la prolifération broncho-alvéolaire, est un caractère indubitable de tumeur épithéliale réalisée]. Cowdry et Marsh insistent avec raison sur les analogies de cette prolifération épithéliale avec celle de la pneumonie vermineuse aux stades avancés, bien connue depuis les études de McFadyean.

Et ils indiquent même qu'ayant pu étudier des préparations communiquées par ce dernier auteur, il leur a paru difficile de trouver des caractères distinctifs nets (sauf toutefois un moindre degré d'infiltration interstitielle et une prolifération plus marquée dans la pneumonie vermineuse). Ils ajoutent qu'ils ont vainement cherché à retrouver dans leur matériel les parasites figurés par McFadyean mais reconnaissent que des investigations plus étendues seraient nécessaires.

Les auteurs américains se sont demandés si les deux affections qu'il comparent ne pourraient pas être dues à une simple intoxication par des substances protéiques. Mais ils écartent cette hypothèse en remarquant que les symptômes devraient alors être intermittents ou paroxystiques, ce qui ne s'observe ni dans l'une, ni dans l'autre des deux affections comparées par eux. Ils considèrent que les aptitudes réactionnelles très marquées du revêtement pulmonaire du mouton, consécutivement aux processus infectieux ou à des lésions expérimentales diverses, pourraient suffire à expliquer la totalité du processus. Ils envisagent la nature néoplasique des lésions mais sans se prononcer nettement ; ils objectent contre elle l'échec

complet des essais de greffe ou d'inoculation de fragments de tissus faits par Theiler (cet argument est des plus discutables car on sait que les cancers expérimentaux les plus typiques des revêtements cutanéomuqueux sont toujours difficiles à greffer en raison de l'infection secondaire constante qui fait disparaître très souvent le greffon).

Etudes des vétérinaires Sud-Africains

Les recherches récentes de de Kock succédant à celles de Mitchell et de Theiler (Institut de recherches de l'Afrique du Sud) ont abouti à des conclusions un peu différentes des précédentes, et qui cadreraient mieux avec celles d'Aynaud, Peyron et Falchetti. Les points suivants méritent surtout d'être retenus : (1^o) **caractère secondaire ou accessoire des lésions congestives** et des foyers lympho-conjonctifs interalvéolaires. Cowdry avait utilisé les poumons de trois séries d'animaux les uns atteints de Jaagziekte, les autres en apparence indemnes mais provenant de régions où elle est plutôt endémique, certains enfin morts d'une affection parasitaire, le heartwater.

De Kock remarque à ce propos que les 38 animaux du second lot dont 13 avaient présenté cette infiltration interalvéolaire précoce sur laquelle Cowdry insiste, n'étaient pas, contrairement à ce qu'il avait cru, issus du même élevage. De Kock s'est donc attaché à comparer sur des bases plus sûres l'état du poumon, d'une part sur des animaux sains, d'autre part chez d'autres provenant de zones contaminées. Il pense que les lésions congestives inter ou même intra-alvéolaires sont souvent des artefacts en rapport avec la façon variable d'abattre les animaux. Il ne retrouve pas les nodules de macrophages ou de lymphocytes inter ou intra-alvéolaires si nets sur les photos de Cowdry ; la prolifération épithéliale caractéristique ne lui paraît donc pas comme à ce dernier une simple séquelle d'infection aiguë et même dans les cas de Jaagziekte les plus pré-

coces qu'il a pu examiner, la néoformation offrait déjà un type épithélial pur (voir fig. 17) sans infiltration lympho-conjonctive.

C'était le cas, par exemple, chez trois moutons qui, avec des proliférations de type nettement adénomateux, n'avaient présenté aucun trouble de l'état général à plus forte raison aucun signe de pneumonie.

(2) En ce qui concerne l'origine de la prolifération épithéliale, Kock, de même que Cowdry, la considère comme principalement alvéolaire, mais il reconnaît dans certains cas son point de départ dans les bronchioles. Kock reprend, après Cowdry, la comparaison avec un adénome mammaire et note dans les lésions les plus anciennes la grande abondance d'un stroma infiltré de lymphocytes et d'histiocytes. Ces lésions épithéliales en foyer pour lesquelles il emploie le terme d'adénome, pourraient d'ailleurs se compliquer (secondairement selon lui) de lésions de pneumonie catarrhale ou alvéolaire (en particulier sur les animaux provenant de la région de Tweespruit) et ces lésions secondaires envahiraient le poumon de la partie centrale à la partie dorsale. Les nodules de Jaagziekte d'un gris clair, nettement isolées, s'accroissent secondairement et après la pneumonie consécutive, aiguë puis chronique, confluent pour former des zones blanc-grisâtres solides, indurées et résistantes. Il est fréquent de trouver à l'autopsie des poumons la masse ventrale transformée en un véritable bloc, tandis que la partie dorsale des lobes montre encore des foyers distincts. A noter dans certains cas la présence d'une pleurésie purulente à évolution variable. En somme de Kock considère plus nettement que les auteurs américains qu'il s'agit de véritables tumeurs de nature bénigne, cystadénomes multiples compliquées secondairement de pneumonie terminale. La maladie de Montana serait pour lui une simple pneumonie chronique.

CHAPITRE V

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR L'ÉTIOLOGIE DES TUMEURS DU POU MON

Il est nécessaire pour mieux comprendre l'intérêt des données précédentes de rappeler brièvement l'état actuel des notions apportées par la péthologie générale, expérimentale et comparée sur les conditions dans lesquelles apparaît le cancer du poumon.

1. — Documents d'ordre statistique

Les plus précis sont naturellement ceux de la pathologie humaine établissant sans contestation l'accroissement considérable de ce cancer depuis 50 ans (du moins dans les populations urbaines). Il est vraisemblablement lié à l'action nocive des poussières et des fumées d'usines, et sa prédilection pour l'homme (3 à 8 fois plus que chez la femme suivant les statistiques, soit en moyenne, 5 fois) traduit probablement le même fait. Le rôle de l'hérédité qui, là comme ailleurs, a été envisagé est surtout établi par les études de miss Slye chez la souris. L'action cancérigène d'un traumatisme unique et violent, longtemps méconnue ou contestée, paraît établie par quelques observations probantes.

2. — L'action de divers agents chimiques

établie dans certains cas reste douteuse ou contestée dans d'autres, le mécanisme biologique est d'ailleurs loin d'être résolu pour chaque cas particulier. Pour le tabac les données cliniques dont l'ensemble était déjà probant, ont été complétées récemment par l'expérimentation chez la souris.

Pour le goudron l'action cancérigène sur l'appareil respiratoire est surtout nette d'après les documents expérimentaux. Une série d'auteurs, MOELLER, MURPHY, SCHABAD ont étudié les tumeurs le plus souvent bénignes obtenues chez la souris après injections intra-veineuses ou badigeonnage prolongé de la peau, (de préférence lorsque les animaux résistent à la production du cancer cutané). Kimura, chez le lapin a obtenu le cancer du poudmon après injection de divers dérivés du goudron dans la trachée.

Chez les sujets exposés dans l'industrie du chlore à l'inhalation de vapeurs irritantes (chlore-étylène et chloréthane) des cas ont été signalés (en particulier celui de Kikuth, relatif à un chimiste mort à 39 ans avec des métastases 14 mois après son entrée à l'usine et 7 mois après le début clinique du cancer).

Dans l'industrie du chrome on a également envisagé l'action cancérigène dans certains cas. (Etude de WACKMANN (1933) et de LEHMANN (1932)). Les gaz de combat utilisés dans la dernière guerre paraissent également devoir être incriminés en raison de la fréquence plus considérable du cancer chez les sujets gazés. Toutefois il reste à préciser le mécanisme qui paraît être plutôt indirect (pneumonie chronique avec sclérose). L'affirmation de KRAUSS suivant laquelle l'augmentation de fréquence du cancer du poudmon, depuis la guerre devrait être attribuée exclusivement aux intoxications par les gaz de combat est généralement contestée.

3. — Agents physiques

Nous connaissons bien, depuis les études récentes qui viennent de leur être consacrées, deux variétés importantes dont la seconde est d'ailleurs en voie de disparition.

a) Cancer industriel des mines de radium. Il n'a été observé jusqu'ici que dans les mines de Bohême à Joachimstal, dans lesquelles les procédés de ventilation ne sont pas suffisants pour soustraire les mineurs au rôle pathogène direct et prolongé de l'émanation du radium (radon).

b) Cancer des mines saxonnes de Schneeberg (cobalt et arsenic). Ici on avait envisagé d'abord un facteur mécanique (pneumoconiose) ou un facteur chimique (arsenic) mais l'action du radon paraît actuellement établie.

4. — Agents mécaniques

On a obtenu expérimentalement des proliférations broncho-pulmonaires après inclusion de corps étrangers divers, par exemple la paraffine (Ikuba); elles paraissent demeurer ordinairement à l'état de simples hyperplasies adénomateuses. Il en est de même des proliférations provoquées chez le cobaye par la silicose (étude récente des auteurs américains WILLIS et BRUTSAERT, 1928).

5. — Lésions infectieuses chroniques

Elles agissent surtout par leurs séquelles. Leur importance est variable et même discutable suivant les cas. a) Dans la tuberculose pulmonaire le cancer est une complication de caractère purement local ou secondaire. Il apparaît le revêtement bronchique d'une caverne après irritation

ancienne prolongée et métaplasie pavimenteuse du revêtement. Swing paraît avoir exagéré ce rôle de la tuberculose ; et les observations en restent rares ; toutefois la proportion des cancers pulmonaires montrant à l'autopsie une tuberculose associée varie suivant les statistiques : 13 sur 30 (Wolff) 3 sur 5 (Watsugi) 2 sur 32 (Karrenstein) 3 sur 24 (Muser) 7 sur 107 (Davidson).

b) Beaucoup plus marquée serait l'action cancérigène de la grippe. De nombreux auteurs, Grove et Cramer, Baron, Loschke ont souligné l'accroissement des cancers pulmonaires consécutivement à la grande épidémie de grippe qui a sévi à la fin de la guerre.

De même Kikuth rapporte à l'épidémie d'influenza de 1889 le pourcentage considérable des cancers pulmonaires observés en 1901, année dans laquelle ils atteignirent 5 % de l'ensemble des cancers. De même Benda a vu dans une seule année le pourcentage, par rapport à l'ensemble des autopsies faites dans son Institut, passer de 0,6 à 1,2 %. D'après Davidson 1/5 au moins des cancers observés à l'hôpital du cancer de Brompton ont permis de retrouver le rôle de l'affection grippale au cours du semestre précédant l'entrée dans le service du cancer. Et dans d'autres cas on retrouvait des lésions grippales un peu antérieures dans les deux ou trois années précédentes. On peut objecter à certaines de ces observations que l'affection soi-disant grippale correspondait peut-être aux manifestations fébriles parfois notées dans le cancer du pöumon et il faut remarquer que Kikuth fait lui-même des réserves sur la signification de ces fluctuations de la mortalité par cancer pulmonaire consécutivement aux épidémies grippales. En effet, l'intervalle séparant les lésions grippales et l'apparition du cancer présente des variations très marquées et atteint parfois 10 ans. A noter ici l'intérêt considérable d'un cas de Bauer dans lequel la métaplasie pavimenteuse et le cancer secondaire consécutif ont pu, par une série de déductions être rapportés à la grippe ayant précédé ce dernier d'un an.

En fait ce sont les lésions histo-pathologiques qui constituent en faveur du rôle de la grippe un argument parfois décisif, car elles ont pu être étudiées à des intervalles très variables par rapport au

début de l'affection. Elles ont ainsi permis de constater une fréquence de la métaplasie pavimenteuse et surtout un développement de petits amas cellulaires pleins de caractère parfois atypique qui ne s'observe pas au même degré dans les autres modalités de régénération post-inflammatoire ou post-cicatricielle du tissu pulmonaire. Ces faits ont été en particulier soulignés par Schmidt-mann (épidémie de grippe de 1920) et par une pathologiste polonaise Hélène Schuster, qui dans une série de 62 cas, a pu retrouver dans 1 : 10 le rôle net de la grippe. Elle souligne, outre les amas cellulaires d'apparence atypique la tendance spéciale des lésions grippales à passer à l'état chronique en entraînant de la fibrose et de la bronchiectasie. Mise à part la grippe dans laquelle la genèse directe de lésions métaplasiques précancéreuses a pu être ainsi envisagée, on voit que chez l'homme la plupart des lésions pulmonaires chroniques issues de processus toxi-infectieux ou simplement d'irritations locales, *ne conduisent au cancer que d'une façon tardive, inconstante ou indirecte.*

CHAPITRE VI

LES PHENOMENES DE REGENERATION BRONCHIQUE ET ALVEOLAIRE CHEZ L'HOMME ET LES ANIMAUX DANS LES AFFECTIONS PULMONAIRES, SPONTANÉES OU EXPERIMENTALES.

A) *Chez l'homme.* — La réalité et les modalités des hyperplasies réactionnelles du revêtement alvéolaire ont fait l'objet de nombreuses études parmi lesquelles celles de Brandt donne une bibliographie étendue. Il faut donner une mention spéciale à celle de Masson et Paret sur la broncho-pneumonie à plasmods, connue depuis les études anciennes de Hecht. Cette lésion, propre à l'enfance, montre des plasmods multinucléés, les uns d'origine bronchique, les autres d'origine alvéolaire, dont l'origine restait discutée. Masson et Paret établissent l'origine épithéliale des premiers comme des seconds et ils voient ces derniers révenir se transformer en épithéliums cubiques lorsque l'évacuation du contenu alvéolaire est terminé. « **Ne doit-on pas considérer, écrivent-ils, cette évolution, comme la preuve a posteriori que le revêtement alvéolaire est endodermique comme celui des bronches.** » (*Ann. d'Anatom. Pathol.* janvier 1934).

Dans les tumeurs proprement dites, la néoformation du revêtement alvéolaire a fait l'objet des divergences les plus marquées et on peut dire d'une façon générale que ceux-là même qui l'acceptaient, la considéraient comme accessoire par rapport à la néoformation de l'épithélium bronchique.

Avant les études récentes sur l'existence d'histiocytomes ou tumeurs véritables supposées issues de revêtement alvéolaire, les auteurs qui admettaient l'origine alvéolaire de néoplasies du type aciniforme, ou glandulaire habituel s'appuyaient de façon plus ou moins explicite sur l'existence de dispositions analogues dans les diverses variétés de pneumonies chroniques scléreuses [syphilis congénitale ou acquise, grippe etc.]. En France, ce sont les études déjà anciennes de Tripiier (*Traité d'Anatom. pathol. Génér.* 1905) qui ont particulièrement insisté sur ces faits. Le pathologiste lyonnais considérait cette réaction proliférative alvéolaire comme le stade ultime d'une organisation fibreuse avec formation d'un stroma conjonctivo-vasculaire à l'intérieur de l'alvéole. Letulle, Ménétrier ont également montré à maintes reprises que les vieux foyers de sclérose pulmonaire constituaient un terrain particulièrement favorable à la genèse des tumeurs et de nombreux pathologistes étrangers ont également développé cette notion. Mais il y a plus.

Nous connaissons aujourd'hui des cas assez nombreux de néoformations broncho-alvéolaires pluricentriques paraissant déclanchées par des processus aigus ou subaigus de pneumonie plus ou moins typique et qui représentent des petites néoplasies ou cancers purement histologiques analogues par leur aspect microscopique aux néoformations habituelles greffées sur des processus inflammatoires chroniques et anciens. Un mémoire récent d'Oberndorfer (1929) est spécialement consacré à cette question. Cet auteur figure une prolifération alvéolaire d'apparence cubocylindrique diffuse ou même papillifère rappelant singulièrement les foyers du cancer strongylien et ceux de la Jaagziekte décrits plus haut (et dont il n'est d'ailleurs pas question dans son exposé exclusivement consacré à la pathologie humaine). Les cavités alvéolaires dont le revêtement est ainsi des plus variables, normal, desquamé, épaissi ou papillifère suivant les points, offraient leur contenu habituel (exsudat fibrineux, globules rouges et blancs, phagocytes, etc...). Le pathologiste allemand rapproche de son observation une série d'autres

cas à nodules souvent multiples déjà décrits par CHIARI, DOMENI, FEYRTER, KRETSCHMER, LOHLEIN, RIBBERT et surtout HELLY. Mais il faut noter que ce dernier auteur, en raison des dispositions épithéliales palissadiques et des sécrétions mucoïdes retrouvées dans son cas, rattache ces apparences adénomateuses, non à l'alvéole elle-même, mais aux bronchioles et au canal alvéolaire proprement dit les micro-photos d'Oberndorfer, en dehors même de sa description, suffisent à établir l'analogie avec les dispositions décrites plus haut chez le mouton. Dans un cas récent de SWEANY, l'identité est complète.

2° *Chez le cobaye.* — Le revêtement bronchique et alvéolaire est à rapprocher de celui du mouton par la fréquence et la production relativement facile des régénérations et hyperplasies pathologiques. La première démonstration en a été apportée par STERNBERG (1903) qui eut l'occasion d'observer dans plusieurs cas, des petits nodules adénomateux grisâtres ou blanchâtres du volume d'un petit pois issus d'une prolifération bronchique et refoulant le tissu pulmonaire du voisinage. Il avait cru devoir insister sur ce fait parce que divers auteurs avaient rapporté des cas d'adénomes pulmonaires obtenus par l'injection de différents micro-organismes en particulier des levures. STERNBERG n'y voyait au contraire qu'une coïncidence, probablement une malformation, sans aucun rapport avec l'agent infectieux utilisé ; et dans la discussion qui suivit sa communication au Congrès des Pathologistes allemands, VON HANSEMANN qui avait également étudié un cas de cet ordre signala que le pathologiste américain GAYLORD lui avait présenté un de ces mêmes nodules comme cancer expérimental, obtenu par injection d'un liquide d'ascite cancéreuse humaine.

Tout récemment dans l'étude expérimentale sur la silicose pulmonaire chez le cobaye, Willie et Brutsaert (1928) ont donné d'ex-

cellentes figures et même des reconstructions relatives à des proliférations adénomateuses observées dans 7 cas sur 80. Les cobayes en expérience avaient été exposés à l'action de poussières de silice pendant une période prolongée variant de 18 à 31 mois. L'inhalation était faite trois ou quatre jours par semaine ce qui correspondait à 50 heures par mois. Le grand nombre de leurs animaux d'expérience leur a permis d'observer la prolifération à des stades divers. Dans deux cas ils ont observé des néoformations alvéolaires venant encercler et comprimer à la façon d'un anneau la bronche proprement dite. Sur un troisième on voit nettement une prolifération de la bronche elle-même pénétrer dans les amas adénomateux alvéolaires de la collerette qui l'entoure. [A. Peyron remarque toutefois que certains des microkystes d'apparence adénomateuse peuvent également correspondre à la zone intermédiaire du canal alvéolaire]. Dans d'autres points il s'agit incontestablement de nodules d'origine bronchique, si l'on en juge du moins par les figures, car la description des auteurs souligne plutôt le rôle de la prolifération de l'alvéole. Ils donnent d'autre part deux reconstructions qui elles aussi paraissent plutôt en faveur de l'origine bronchique d'une partie des cavités glanduliformes de la périphérie des nodules. Mais beaucoup plus intéressantes encore pour notre étude sont les recherches expérimentales de GRUMBACH, pathologiste suisse élève d'Askanasy, qui a obtenu des néoformations épithéliales curieuses à la suite d'injections d'un corinebacille diphthéroïde, isolé dans plusieurs cas de lymphogranulome de Hogkin. Il provoque dit-il, dans 100 % des cas une lésion caractéristique du poumon ; prolifération énorme dans les cloisons intervalvéolaires représentant au début une pneumonie interstitielle en foyer et qui se généralise secondairement. La structure alvéolaire est alors remplacée par une prolifération adénomateuse. Sur 37 cobayes infectés par différentes méthodes : ingestion, implantation, injection sous-cutanée, intrapéritonéale, ou intra-veineuse, 14 ont vécu plus de 100 jours, 9 ont montré une prolifération épithéliale dépassant les degrés habituels de l'hyperplasie simple. Sur les 5 ayant survécu de 192 à 255 jours, 4 montrèrent des tumeurs intéressant au moins deux lobes du poumon et offrant les dispositions histologiques d'adénomes ou d'adénochondromes en dégénérescence maligne. L'auteur considère qu'on ne saurait voir là un simple hasard. Il note que ces cas se distinguent

déjà par l'aspect macroscopique de ceux décrits par Sternberg : au lieu de quelques petits nodules dispersés dans les poumons nous voyons, dit-il, dans nos quatre cas les plus avancés des lobes entiers transformés en tumeur, les plèvres sont soudées, la consistance de la tumeur est cartilagineuse. L'examen histologique nous révèle des différences encore plus nettes. Nous n'avons pu constater dans aucun de nos cas ni la disposition concentrique des végétations adénomateuses, ni les nombreuses communications avec un bronche que Sternberg juge classique pour ses cas. Nos tumeurs répondent d'ailleurs aux conditions que la pathologie exige pour le diagnostic d'une tumeur maligne : « prolifération intense, destruction des tissus préexistants (membrane propre, musculature et cartilage) changement de structure, altération des cellules dont l'évolution s'arrête dans un état non différencié qui s'exprime par le volume du noyau par rapport au protoplasma asophile et enfin la réaction du stroma conjonctivo-vasculaire ». La prolifération épithéliale aurait d'après lui des centres multiples liés à l'inflammation chronique des cloisons inter-alvéolaires, ce qui confirmerait l'importance fondamentale du stroma dans l'évolution d'un néoplasme épithélial.

Il considère au moins pour deux de ces cas que le diagnostic d'adéno-carcinome se pose même en l'absence de toute métastase dans les ganglions ou les viscères. Il signale d'autre part que dans les ganglions intra-pulmonaires certaines cellules cubiques ou polyédriques volumineuses qu'on pourrait peut-être considérer comme des métastases. (Mais il fait des réserves sur ce point). Les analogies de ces néoformations du cobaye avec celles décrites par Cowdry dans la Jaagziekte ne lui ont pas échappé (le mémoire de de Kock n'avait d'ailleurs pas encore paru à cette époque) ; il remarque que le rôle de la part revenant à l'épithélium bronchique proprement dit est certainement plus grand chez le cobaye que ne l'indique Cowdry à propos du mouton. Il conclut son importante étude en soulignant que le poumon représente chez le cobaye l'organe sensible pour les facteurs cancérigènes, que le degré de la prolifération épithéliale paraît être en relation directe avec la durée de

l'infection et l'extension de la pneumonie interstitielle. Le processus néoplasique est multicentrique intéressant à la fois la muqueuse bronchique, l'épithélium alvéolaire et même le cartilage péri-bronchique. Comme les mêmes tumeurs ont été rencontrées chez des cobayes infectés les uns à l'Institut pathologique de Genève, les autres à Zurich, on peut exclure une infection d'élevage en faveur de laquelle il n'y aurait d'ailleurs aucun indice. D'autre part des centaines de cobayes examinés n'ont jamais montré de lésions semblables.

3^o *Lapin*. — Les proliférations adénomateuses ou malignes obtenues par exemple à l'aide du goudron n'ont pas fait l'objet d'études spéciales en ce qui concerne le rôle respectif des néoformations bronchiques et alvéolaires. Par contre, cette dernière vient d'être mise en évidence dans les intéressantes recherches de Young 1928-29 *Journ. of Pathology*. Cet auteur injectant dans la plèvre des solutions de sels divers : sodium, calcium, strontium, aluminium, obtient des effets divers suivant l'électrolyte utilisé ; la réaction épithéliale serait liée presque exclusivement à la nature du cation, l'influence de l'anion étant négligeable. Les alvéoles sous-pleuraux montrent dès le premier jour un épaissement de leurs parois et au 3^e jour une prolifération active avec mitoses, allongement de la cellule qui devient cubique ou cylindrique. Cette réaction transitoire a disparu au 7^e jour (excellentes microphotos).

4^o *Les proliférations pulmonaires dans la clavelée du mouton*. — L'intérêt de leur rapprochement avec les proliférations déterminées par la strongylose n'est pas douteux. Mais il s'agit ici de lésions primitives et non secondaires ou tardives ; elles traduisent l'action directe du virus sur le revêtement broncho-alvéolaire. La question a fait, il y a 30 ans, l'objet de discussions entre deux auteurs français.

Bosc (de Montpellier) et Borrel, qui invoquaient l'un et l'autre cette curieuse prolifération adénomateuse à l'appui de leurs conceptions respectives. Bosc dont la théorie reconnue inexacte est aujourd'hui abandonnée réunissait dans un groupe commun des maladies les plus dissemblables, comme la vaccine, la variole, la fièvre aphteuse, la syphilis, le cancer, établissant entre elles d'après les lésions une étroite parenté qui, disait-il, *n'avait été soupçonnée par personne* (C.R.S.B. 1903). Toutes ces affections lui paraissaient déterminées par des parasites de même ordre, c'est pourquoi il les réunissait sous le terme général de maladie bryocy-tique ou à sporozoaires. Borrel, contestant avec raison cette conception uniciste de Bosc, ainsi que la réalité des parasites que ce dernier croyait retrouver dans les cellules cancéreuses, rapprochait simplement la clavelée de la vaccine et de la variole ainsi que du cancer *au titre d'épithéliose infectieuse déterminée par un virus*.

Il faut reconnaître que si cette conception n'a pas été confirmée autant que l'avait espéré Borrel, elle n'a pas d'autre part été démontrée inexacte et certaines études récentes en particulier sur des papillomes du chien et du lapin, transmissibles par filtrat confirment même l'intérêt considérable de cette voie de recherches.

Mises à part ces différences dans leurs hypothèses respectives, les deux pathologistes français ont décrit et figuré des lésions de même ordre, et Bosc semble bien être le premier à avoir soupçonné leur intérêt. Il note le volume parfois considérable de ces nodules pulmonaires « récemment, écrit-il (*Société de biologie*, 1903) nous avons constaté sur un animal mort au 36^e jour de sa clavelée, de véritables tumeurs du poumon du volume d'un œuf de pigeon, résistantes mais friables sans trace de suppuration ou de parasitisme et constituées par une prolifération épithéliale pure revêtant les caractères de l'épithélioma le plus net. La conclusion précise qui ressort de l'étude de ces lésions pulmonaires c'est qu'histologiquement il s'agit d'un épithélioma et non d'autre chose.

Ces nouveaux faits, ajoute-t-il confirment une fois de plus l'existence de l'épithélioma claveleux, épithélioma parasitaire dont nous avons fait la démonstration dès 1901 pour la peau (*Arch. de méd. exp.*, mai) puis pour l'estomac (*Soc. de Biol.*, février) pour le poumon (*idem*), le foie (*idem*, mars 1902) la glande mammaire (*idem*).

En réalité les proliférations décrites par Bosc dans ces divers organes ne représentaient pas une néoplasie vraie, mais de simples réactions inflammatoires et celles du poumon, bien que plus intéressantes ne vont pas au delà d'une simple apparence adénomateuse. Il eût été intéressant d'observer chez les animaux guéris de la clavée, un développement plus fréquent des tumeurs du poumon, mais ce fait n'a pas encore été signalé, ni même, croyons-nous, recherché.

Borrel, dans son mémoire sur les épithélioses (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1903) a donné de belles figures en couleurs sur ces proliférations pulmonaires. Dans sa planche VI il figure une bronche claveleuse au niveau de son point de bifurcation en bronchiole secondaire. « L'épithélium proliféré, écrit-il, a un aspect ectodermique et filamenteux, les cellules contiennent des inclusions et le noyau présente la dégénérescence vaculoaire caractéristique. Dans sa planche I il figure la portion périphérique d'un nodule claveleux sous-pleural chez un animal sacrifié au 15^e jour. La prolifération serait mixte, issue à la fois des bronchioles et des alvéoles pulmonaires. Mais ici on n'observe pas d'inclusions et le noyau n'est pas vacuolisé. Aux critiques, d'ailleurs fondées de Borrel, sur le terme prématuré d'épithélioma claveleux employé par Bosc, ce dernier répond comme suit. « Un travail récent de Borrel apporte une vérification de la partie la plus essentielle de notre conception. Après nous il est conduit par l'étude des faits que nous avons signalés, à reconnaître l'action lésionnelle de certains virus et par suite la légitimité de notre groupe morbide qu'il ne fait que reproduire. Cet auteur n'admet pas cependant que le cancer doive faire partie intégrante du groupe tel que nous l'avons constitué. Mais il est sans

doute très embarrassé par nos faits d'épithélioma claveleux qui unissent étroitement les néoplasies claveleuses et cancéreuses car il n'en parle même pas. S'il n'en a pas constaté lui-même c'est que son matériel a été insuffisant. Le mot épithéliose ne correspond pas par cela même à la réalité des faits ». Ces controverses ont perdu aujourd'hui une partie de leur intérêt, mais cette épithéliose claveleuse mérite d'être étudiée à nouveau en particulier dans ses séquelles éventuelles.

CHAPITRE VII

CONSIDERATIONS GENERALES ET CONCLUSIONS (1) SUR LA NATURE ET L'ORIGINE DES TUMEURS DE POUMON CHEZ LES MOUTONS.

Bien que leur étude méthodique vienne à peine de s'ouvrir, il est permis d'envisager les déductions générales qu'on peut déjà tirer de la comparaison des données précédentes relatives à la pathologie expérimentale et comparée :

1^o Nous trouvons ici une série continue de transitions entre la régénération post-inflammatoire ou cicatricielle, la tumeur bénigne ou adénomateuse et le cancer vrai. Cette conclusion cadre avec celles des nombreuses études faites sur des tumeurs diverses : cancers du foie humain développés sur les cirrhoses, cancers cutanés humains ou expérimentaux produits par le goudron, l'arsenic, etc., sans parler des données toutes récentes sur le curieux papillome infectieux du lapin qu'on peut reproduire par filtrat et dont les greffes prennent secondairement des caractères analogues à ceux de l'épithélioma. L'histogenèse des cancers pulmonaires provoqués par les corps radio-actifs (Joachimstal et Schneeberg) est également en faveur de la genèse et de la transformation maligne progressive des lésions précancéreuses dont la démonstration générale est due surtout aux patientes études de Ménétrier.

2^o Des investigations nouvelles appuyées sur des statistiques étendues seront nécessaires pour établir rigoureusement l'action cancérigène des strongles dans le poumon.

Elles seront d'ailleurs difficiles, car il faudrait pouvoir comparer l'incidence respective des tumeurs pulmonaires dans des lots d'animaux d'origine différente, les uns infestés, les autres restés indemnes. Il y aurait lieu de rechercher de la même façon si l'une des variétés de strongles n'exerce pas dans cette transformation néoplasique secondaire un rôle pathogène spécial ou plus marqué.

3^o Les proliférations pulmonaires de la clavelée paraissent bien traduire l'action immédiate ou directe du virus clavelleux comme l'indique la présence des inclusions intra-cellulaires. Au contraire dans la strongylose l'apparition tardive et surtout inconstante des lésions néoplasiques par rapport au nombre considérable des animaux infestés est plutôt en faveur de la mise en jeu de facteurs purement biologiques conduisant à une régénération pathologique. On sait que ce dernier mécanisme est actuellement considéré comme le plus vraisemblable dans la plupart des cancers d'origine parasitaire. La majorité, sinon la totalité des auteurs : FIBIGER pour le cancer spiroptérien de l'estomac du rat, BULLOCK et CURTIS pour le sarcome hépatique à cysticerques du même animal, BRUMPT à propos des tumeurs mammaires de la souris, écartent, avec plus ou moins de netteté ou de réserves, l'hypothèse émise par Borrel d'un virus véhiculé par des parasites ; celle-ci expliquerait d'ailleurs difficilement les grandes variations que chacun de ces cancers parasitaires présente dans son mode d'apparition comme dans la durée de la période de latence qui suit l'action du parasite. On se reportera pour cette question à l'exposé détaillé donné dans l'Étude de BENECH déjà citée.

5^o. Il existe une identité histologique complète entre la prolifération épithéliale des cas anciens de pneumonie sclérocaséuse et les lésions adénomateuses puis cancéreuses issues de la strongylose. Dans cette seconde série, le cas qui était accompagné de métastases ne présentait pas des dispositions plus malignes que les autres. On ne retrouve donc

pas les autres variétés signalées dans les tumeurs humaines, cancer épidermoïde par métaplasie bronchique, cancer muqueux pur issu des glandes péri-bronchiques, tumeur baso-cellulaire sarcomatiforme ou sarcomateuse vraie d'origine conjonctive. Pour les rapports et la fréquence relative de ces diverses variétés nous renvoyons aux monographies spéciales relatives aux cancers pulmonaires de l'homme, en particulier à celle de Huguenin (1928) qui a été suivie de nouvelles études de cet auteur (seul ou en collaboration avec Roussy).

6° De nombreux auteurs attribuent les métaplasies pavimenteuses épidermoïdes au revêtement alvéolaire. Masson, dans son excellent *Précis des Tumeurs*, fait sur ce point d'utiles réserves. « L'épithélium alvéolaire, dit-il, ne semble pas capable de se transformer en épithélium cilié ni pavimenteux, mais en quel point de l'arborescence respiratoire commence cette irréversibilité, il est impossible de le dire. La tendance à l'évolution épidermoïde semble diminuer à mesure que les bronches se ramifient. Très marquée dans les bronches lobaires elle est nulle dans les bronches lobulaires et les alvéoles. Il sort de là que l'adaptation des épithéliums de l'appareil respiratoire à leur jonction est d'autant plus fragile qu'ils sont plus voisins des orifices naturels ». Masson souligne ainsi que la fréquence de la métaplasie épidermoïde est plus marquée dans les grandes que dans les petites bronches.

Les cancers alvéolaires lui paraissent rares ; ce sont vraisemblablement ceux qui sont formés de cellules cubiques. [Masson dans cet exposé déjà ancien (1923) ne pouvait envisager la question de l'histiocytome pulmonaire]. Tout récemment (1934) Kraft (*Ztschr. f. Krebsf.* t. XLI) étudiant à Leningrad à l'hôpital Metchnikoff 154 cas de cancers déclare n'avoir pu trouver ni dans les études antérieures ni dans ses propres observations la *démonstration rigoureuse de l'origine alvéolaire d'un seul cas*. Par contre une des meilleures études françaises récentes, celle de Rimbaud (*Bull. Ass.*

franç. du Cancer, juillet 31) faite sous la direction de Grynfeld décrit une origine mixte à la fois dans les bronchioles et alvéoles.

7^o La comparaison des documents jusqu'ici publiés ne permet pas de considérer comme démontrée suivant l'hypothèse de Bonnamour et Doubroue l'origine alvéolaire des tumeurs de type baso-cellulaire ou sarcomatiforme (cellules en grain d'avoine) décrites par BERNARD (*J. of. Pathol.*, 1926) par DUGUID (*Lancet* 1927) et par SHENNAN (*J. of Pathol.*, 1928); il se pourrait qu'elles proviennent d'une régénération bronchique s'effectuant aux dépens des cellules basales ou intercalaires, conformément à la doctrine soutenue en particulier par FRIED. Il semble bien acquis déjà que les cancers pulmonaires du mouton ne sont pas un objet favorable pour l'étude des modalités atypiques relativement fréquentes chez l'homme.

II. — Conclusions générales sur les tumeurs du mouton

Une des notions les mieux établies de la pathologie comparée des tumeurs est celle de la prédisposition spéciale, comme de l'immunité relative de chaque espèce animale à des variétés néoplasiques déterminées. Ainsi chez le porc, les tumeurs épithéliales sont exceptionnelles en dehors de la néoplasie rénale issue des vestiges du blastème métanéphrique. La lapine offre surtout des épithéliomes glandulaires de l'utérus, mais il s'agit sans doute ici de facteurs acquis (rôle des gestations répétées) plutôt que de prédisposition héréditaire ou d'espèce. Les cancers mammaires, exceptionnels chez la lapine, font complètement défaut chez la vache, mais s'observent assez souvent chez la jument, sans y être toutefois aussi fréquentes que chez la chatte et surtout la chienne. Nous ne les trouvons pas chez la brebis, non plus que les tumeurs de l'ovaire dont certaines variétés

(folliculomes) sont au contraire bien connues chez la jument et la vache. Les tumeurs des surrénales, rares chez les petits animaux de laboratoire, cobaye, souris, rat, sont bien connues chez les bovidés et les Équidés, mais sans y atteindre une fréquence aussi extraordinaire que chez le mouton,

Soulignons également comme autres caractères distinctifs : l'absence chez ce dernier des mélanomes (qu'on observe chez le veau, le porc, la chèvre, le chat, le chien et surtout le cheval), et celle encore plus nette des sarcomes du tissu conjonctif commun si fréquents chez le rat.

CONCLUSIONS

1^o Les cas assez nombreux jusqu'ici étudiés de tumeurs chez le mouton permettent d'apprécier la fréquence relative des divers types néoplasiques chez cet animal. Mais nous manquons encore de données statistiques précises relatives à leur fréquence générale par rapport au nombre des animaux sains ainsi qu'aux variations suivant l'âge. Les tumeurs paraissent être exceptionnelles chez les agneaux, les tumeurs bénignes et malignes du tissu conjonctif commun sont rares, celles du tissu lymphoïde (lymphocytomes) moins fréquentes que chez le bœuf et la vache. La tumeur épithéliale la plus commune est celle des surrénales ordinairement maligne ; cette fréquence est spéciale au mouton. Viennent ensuite, les tumeurs du foie, du poumon, les cancroïdes. L'absence des tumeurs épithéliales de l'ovaire contraste avec leur développement fréquent chez la vache et la jument. Il faut noter de même l'absence des tumeurs épithéliales de l'utérus souvent observées chez la vache et surtout chez la lapine, ainsi que celle des tumeurs mammaires.

2^o Les tumeurs du poumon, bien que rares, peuvent s'observer à l'examen attentif des animaux âgés ayant survécu à la strongylose. La recherche des métastases est indispensable pour établir la malignité des lésions restée méconnue en raison de leur apparence adénomateuse, jusqu'aux recherches d'Aynaud avec Peyron et Falchetti. Ces dernières conduisent à envisager d'une part le rôle cancérigène, probablement indirect, des strongles, d'autre

part un lien étiologique entre les tumeurs épithéliales de la Jaagziekte de l'Afrique du Sud. L'histo-pathologie est nettement en faveur de ces homologues qui restent néanmoins incertaines en raison du bilan jusqu'ici négatif des recherches faites pour retrouver le rôle des strongles dans la Jaagziekte.

3^o La prolifération épithéliale des poumons, consécutive à la strongylose est issue à la fois des moyennes et petites bronches, et des alvéoles. Elle est d'ordre secondaire et tardif, se distinguant ainsi de celle de la clavée qui traduit une action directe du virus et s'accompagne d'inclusions cellulaires caractéristiques.

4^o La pathogénie du cancer pulmonaire post-strongylien exige pour être définitivement élucidée de nouveaux documents d'ordre statistique et expérimental.

Ici, comme dans les autres variétés de tumeurs déterminées par des parasites, l'hypothèse d'un virus spécifique est moins vraisemblable que celle d'une simple régénération pathologique provoquée par leur action irritante prolongée.

VU : *Le Doyen*

ROUSSY

VU : *Le Président de thèse*

BRUMPT

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de Paris

CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

GÉNÉRALITÉS SUR LES TUMEURS DES MAMMIFÈRES DOMESTIQUES

- MACFADYEAN. — The occurrence of cancer in the lower animals. *Praxitioner* 9 : 456, 1899.
- FELDMANN. — Neoplasms of domesticated animals. 1932. *Mayo clinic Monography*.
- GOLDBERG. — The occurrence of epithelial tumors in the domesticated animals. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 58, 47, 1920.
- STICKER. — Betrachtung der Verteilung der Krebsgeschwülste auf die Organe bei verschiedenen Haustierarten und beim Menschen. *Arch. f. klin. Chir.* 65, 1067, 1902.
- THOMAS. — Skin cancer of the angora coat in South Africa. XV annual Rep. of *Veter. Serv. Union of South Africa*, 659, 1929.

TUMEURS DU MOUTON

- BEATTI. — Les tumeurs des animaux domestiques. *Ztschr. f. Krebsf.* 1, 1915, 452.
- CRISP. — A large encephaloid tumor from the chest of a lamb. *Tr. Path. Soc. London* 18, 300, 1867.
- DAVIS LEEPER ET SHELTON. — 1933. Neoplasms encountered in federally inspected establishments in Denver, Colorado. *J. of the Am. Vet. Med. Ass.* 83, p. 229.
- DICKMANS. — Adénome du 4^e ventricule de l'estomac chez une brebis. *J. Am. Med. Vet. Ass.* 1930.
- DODD. — Cancer of the ear of sheep. *Jour. of Comparative Pathol.* 1923, T. XXXVI.
- DONALDSON. — Primary cancer of the liver in the sheep. *J. of path. and bact.* 1914-15, t. XIX.

- FELDMANN. — A report of forty tumors of sheep. 1931. *Am. J. of Cancer*, 15, 2 p. 2044.
- FRENKEL. — Over primaire bloerdevormende gewwellen in die lever van het schaap. *These Med. Veter.* Utrecht 1927.
- GILRUTH. — Epithelial tumour in the liver of ewe. *The Veterinarian*, 75, 543, 1902.
- HODGSON. — A cause of cystic cancer of the liver in a sheep. *J. Comp. et Therap.* 16, 269, 1903.
- JOHNE. — Ein Fall von Carcinom der Leber beim Schaf. *Berichte ü. d. Veterinärwesen im Königr. Sachsen*, Bd. 40, 52, 1895.
- JOEST. — Leberkrebs beim Schaf. *Ber. ü. d. kön. Tierärztzl Hochschule z. Dresden*, 184, 1917.
- KITT. — *Pathol. Anat. der Haustiere*. Bd. 1, 675, 1905.
- KOCH. — Multiple Krebsknoten der Leber eines Schafes. *Verh. d. Deutsch. pathol. Gesellsch.* Bd. 15, 544, 1904.
- MARINE. — On the occurrence and physiological nature of glandular hyperplasia of the thyroid in dog and sheep. *Bull. John Hopkins Hosp.* XVIII (1907) p. 359-64.
- SAVAGE. — Pulmonary cancer in a sheep. *J. of the Am. Vet. Med. Ass.* (Avril 1926).
- ZIETSCHMANN. — Multiple Lambagengeschwülste des Schafes (*Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für das Jahr 1908. Jahrgang LIII*, 1909, p. 1773).

SUR LA STRONGYLOSE PULMONAIRE

- AYNAUD. — Origine vermineuse du cancer pulmonaire de la brebis. *C.R.S.B.* 95, 1540, 1926.
- AYNAUD, PEYRON ET FALCHETTI. — Sur le cancer du poumon chez le mouton et ses liens étiologiques avec les lésions parasitaires et infectieuses. *C. R. Acad. des Sc.*, Paris, 25 juillet, 1932, 195, n° 4, p. 342-44.
- EBER. — Multiple primäre Adenome in der Lunge von Schafen. *Ber. über d. vet. Wis. i. Königr. Sachsen f. d. J.* 1891, p. 43.
- EBER. — Ueber multiple Adenombildung in der Lunge der Schafe. *Ztschr. f. Tiermed. Neue Folge* 1899, S. 161.
- HOFMAN. — *Casop. le. cesk*, 1923, LXII, 65. *Abstracted in J. Am. Med. Ass.* 1923, LXXX, 1279.
- HAUSSERMANN. — Beitrag zur Kenntnis von Adenomen in der Lunge bei Tieren. *Inaug. Diss.* Leipzig, 1928.
- HUEBER. — Strongylose chez le mouton et la chèvre. *Zentrabl. f. Bact.* 105, 216, 1928.

PALLASKE. — Zur Kenntnis der sog. Adenomatose oder der multiplen Adenome der Lunge des Schafes. *Berliner Tierärztzl. Wochenschr.*, 45, oct. 4, 1929, n° 40.

SUR L'ÉTIOLOGIE ET PATHOLOGIE GÉNÉRALE DES TUMEURS DU POUMON.

BALL. — Polyadénome bronchique chez le chat. *Jour. de Méd. vétérin. et de Zootechnie*, 1907, p. 71.

CAMPBELL. — Experimental production of pulmonary cancer by dust obtained from tarred roads. *Lancet* I, 233-34, 1934.

FERRARI. — Fumée de tabac et cancer. *München. Med. Wochenschr.* 80, 942, 1933.

GARSCHIN et PIGALEW. — Tumeur épithéliale typique par inflammations intra-pulmonaires après injections de goudron de charbon. *Zeitsch. f. Krebsf.* 33, 631-653, 1931.

LEHMANN. — Action toxique du chrome dans l'industrie. *Zentralbl. f. Gewerbehyg.* 9, 168-70, 1932.

LUCKOW. — Cancer consécutif à un éclat d'obus resté dans la plaie depuis 14 ans. *Ztsch. f. ärztl. Fortbild.* 30, 702-03, 1933.

LYNCH. — Influence of heredity upon incidence of lung tumors in mice. *J. Exp. Med.* 54, 747-60, 1931.

MURPHY et STURM. — Primary lung tumors in mice following [the cutaneous application of coal tar. *J. Exp. Med.* 1925, XLII, 693.

NOWICKI. — Pathogenèse de l'augmentation des cancers du poumon. *Ztschr. f. Krebsf.* 37, 84-93, 1932.

OBERNDORFER. — Zellmutationen und multiple Geschwulstentstehungen in den Lungen. *Virchows Arch.*, 1929, 275, p. 729.

RIMBAUD. — Histologie d'un cancer primitif d'origine alvéolaire probable. *Bull. Ass. franç. pour l'étude du cancer*, juillet 1931, 20, 532-52.

SCHABAD. — Fréquence et caractéristiques histologiques des tumeurs spontanées primitives chez la souris. *C. R. S. B.*, 99, 1383-84, 1928.

— Tumeurs primitives chez la souris à la suite d'applications cutanées répétées de goudron. *C. R. S. B.*, 99 p. 1497, 1928.

— Tumeurs primitives des rats en relation avec le goudron de charbon en tant que facteur cancérigène. *Vrach. gaz.*, 33, 2393-99, 1929.

SMITH. — Etiology of primary carcinoms, experimental and clinical investigation. *J. Cancer Research*, 12, 134-42, 1928.

WACKMANN. — Cancer industriel dû au chromium chez les mineurs et les ouvriers industriels.

SUR LA JAAGZIEKTE

- MITCHELL. — 3^d et 4th Report of Director Vet. Education and Research.
Union of South Africa, 1915, 585.
- PALLASKE. — Les adénomes pulmonaires du mouton (en allemand)
Berliner tierärztl. Wochenschr. Octobre 1929, p. 677
- ROBERTSON. — *J. Comp. Pathol. and Therap.*, 1904, XVII, 214.
- SIMPSON. — *Univ. Calif. Pub. Anat.*, 1921, I, 1.
- THEILER. — 7th and 8th report of Director Vet. Education and Research
Union South Africa, 1918, 59.
- COWDRY. — *J. Exp. Med.* 1925, XLII, 323.
J. Exp. Med. 1925, XLII, 335.
- DE KOCK. — Premier mémoire. Are the lesions of Jaagziekte of the nature
of a neoplasm. 15th *Report of veterinary services of South Africa*, 1929,
p. 611.
Deuxième mémoire. Further observations on the etiology of Jaagziekte.
Idem, p. 1169.
- DU TOIT. — Die Jaagziekte der Schafe, in Manuel de Knuth et Du Toit.
Tropenkrankheiten der Haustiere, Leipzig, 1921.
- MACFADY EAN J. — Premier mémoire. Verminous pneumonia in the
sheep. *Journ. of Comparative Pathology*, 1894, T. VII.
Second mémoire. Transformations of alveolar epithelium in verminous
pneumonia. *Idem*, 1920, T. XXXIII.
- MARSH. — *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1922-23, LXII, 458.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 1923-26, LXIV, 304.

HYPERPLASIE ET ADÉNOME DANS LE POUMON
DU COBAYE

- GAYLORD. — The protozoon of cancer. *Am. J. M. Sc.*, 1901, CXXI, 503.
- GRUMBACH. — *Bull. Ass. franç. et cancer*, 1926, XV, 216.
- STERNBERG. — Adenomähnliche Bildung in der Meerschweinchenlunge,
Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch. 1903-04.
- WILLIS and BRUTSAERT. — Tumor-like structures in lungs of guinea
pigs artificially exposed to silica dust. *Am. rev. Tuberc.* 17, 268-78,
1928.

HIST., PHYSIOLOGIE ET MÉTAPLASIES DU REVETEMENT
BRONCHIQUE ET ALVÉOLAIRE

- ADELHEIM. — Beiträge zur pathologischen Anatomie und Pathogenese
der Kampfgasvergiftungen. *Virch. Arch.* Bd. 236, 1922, S. 309.

- ASKANAZY. — Ueber die Veränderungen der grossen Luftwege besonders ihre Epithelmetaplasie bei der Influenza, *Korr. Bl. f. schweiz. Aerzte*, 49 ; 465, 1919.
- BRATIANO et LOMBARD. — Le poumon considéré comme un système réticulo-endothélial local, sa fonction colloïdopexique. *C. R. S. B.* 101, 555-57, 1929.
- BRANDT. — Ueber Regenerationerscheinungen in der Lunge und ihre Beziehung zum primären Lungenkrebs. *Virch. Arch.*, 262, 1926, S. 211.
- CAPPELL. — Nature of normal lining of pulmonary alveoli and alveolar phagocytes in light of vital and supravital staining. *J. Path. and Bact.*, 32, 675-707, 1929.
- DOGLIOTTI et AUPRINO. — Recherches expérimentales et histologiques sur la structure des alvéoles. *Bull. d'Hist. appliquée à la physiol.*, 8, 181, 1931.
- FRIED. — Primary carcinoma of the lungs. III^e partie, histogenesis and metaplasia of bronchial epithelium. *Arch. of Path. Juby* 1919, vol. 8, pp. 46-47.
- I. The Origin of Histiocytes (Macrophages) in the Lungs. *Arch. Path.* 3, 75 (May) 1927.
- II. The Defensive and Metabolic Apparatus of the Lungs. The Lungs and the Macrophage system. *Ibid.*, 6 ; 1008 (Dec.) 1928.
- GOLDZIEHER. — Ueber Bazillenzellwucherungen der Bronchialschleimhaut. *Zentrabl. f. allg. Path. und path. Anat.*, 29, 506- 1918.
- GROLL. — Anatomische Befunde bei Vergiftung mit Phosgen. (Kampfgasvergiftung) *Virch. Arch.*, Bd. 23, 1924, S. 84.
- GUNKEL. — Métaplasie de l'épithélium des alvéoles pulmonaires à la suite d'inflammation chronique. *Virch. Arch. f. Path.* 266, 310-12, 1927.
- JAULMES. — La cellule pulmonaire, *Thèse Lyon*, 1924.
- LANG. — Phagocyte alvéolaire. *Virch. Arch.*, t. 275.
- MILLER. — Ueber die pathologische Anatomie des Spättodes nach Kampfgas (Persdorff) Vergiftung. *Beiträge zur pathologischen Anatomie u. allg. Pathol.* Bd. 72, 1924, S., 339.
- PÉPÈRE, A. — *Zentrabl. f. allg. Path.* 15 ; 948, 1904.
- SWEAMY (Chicago). — A so called alveolar cell cancer of the lung. *Arch. of Pathol.*, p. 203, févr. 1935.
- WOLBACH et HOWE. — Tissue Changes Following Deprivation of Fat. Soluble A Vitamin. *J. Exper. Med.*, 42, 753, 1925 ; Vitamin. A Deficiency in the Guinea. Pig. *Arch. Path.* 5 ; 239, 1928.

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. BUSSIÈRE — 19-3-1935.

